

Philipps



Universität
Marburg

Aus der Klinik für Strahlendiagnostik
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor Univ.-Prof. Dr. med. K.-J. Klose

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Testung und Verbesserung einer neuen Software zur semiquantitativen Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps Universität Marburg vorgelegt von

Johanna Antonie Albers
aus Kiel

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 2.9.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. M. B. Rominger

Korreferent: PD Dr. med. P. Alter

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Exakte Fragestellung	4
1.1.1. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®	4
1.1.2. Überprüfung der Aussagekraft der mit der Software ermittelten Ergebnisse	4
2. Material und Methoden	6
2.2. Patienten	7
2.3. Koronarangiographie-Untersuchungstechnik	8
2.4. MRT-Untersuchungstechnik	8
2.5. Analyse der myokardialen Perfusions-MRT-Datensätze	10
2.5.1. Prototyp MeVisCardioPerfusion®	14
2.5.2. Auswertung mit ARGUS®	21
2.5.3. Auswertung mit MeVisCardioPerfusion®	23
2.6. Statistische Auswertung der Ergebnisse	25
2.6.1. Deskriptive Statistik	25
2.6.2. Signifikanztest	26
2.6.3. Bland-Altman-Diagramme	27
2.6.4. Schätzende Statistik	27
2.7. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®	28
2.8. Vergleich der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	29
2.9. Intra- und Interobservervariabilität	30
2.10. Myokardialer Perfusionsreserveindex	30
2.11. Spuleneinfluss	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®	32
3.2. Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	35
3.3. Vergleich der Genauigkeit der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	41

3.3.1. Bland-Altman-Diagramme der Observervariabilitäten der Software ARGUS®	43
3.3.2. Bland-Altman-Diagramme der Observervariabilitäten der Software MeVisCardioPerfusion®	48
3.4. Myokardialer Perfusionsreserveindex	52
3.5. Spuleneinfluss	55
4. Diskussion	58
4.1. Theoretische Grundlagen	58
4.1.1. Koronare Herzkrankheit	58
4.1.2. Anatomie und Physiologie der Koronararterien	60
4.1.3. Bildgebende Verfahren in der KHK Diagnostik	61
4.1.4. Kardiale Magnetresonanztomographie	64
4.2. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®	73
4.2.1. Vergleich der Funktionen von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	74
4.3. Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	78
4.4. Intra- und Interobservervariabilität	81
4.5. Myokardialer Perfusionsreserveindex	83
4.6. Spuleneinfluss	86
4.7. Schlussfolgerung	87
5. Zusammenfassung	88
6. Literaturverzeichnis	90
7. Anhang	101
7.1. Abbildungsverzeichnis	101
7.2. Tabellenverzeichnis	103
7.3. Formelverzeichnis	104
7.4. Abkürzungsverzeichnis	105

1. Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) gehört in den westlichen Industrienationen seit vielen Jahren zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität. Im Jahr 2007 starben in Deutschland laut Todesursachenstatistik 202455 Menschen (49,06% aller Verstorbenen) an den Folgen einer KHK [115]. Die Prävalenz für ischämische Herzkrankheiten hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Lebenszeitprävalenz für die KHK beträgt bei Männern 30%, bei Frauen 15% [49]. Eine koronare Herzkrankheit früh zu diagnostizieren ist sehr wichtig, um den Patienten vor den Folgen wie dem Herzinfarkt oder der chronischen Herzinsuffizienz zu schützen. Diagnostik, Therapie und Prävention dieser Volkskrankheit haben große Bedeutung für das Gesundheitssystem. Wichtige herkömmliche Untersuchungsmöglichkeiten der KHK sind das Elektrokardiogramm (EKG), die Echokardiographie, die Myokardszintigraphie und die Koronarangiographie. Aber auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) erlangen immer mehr an Bedeutung. Der derzeitige Goldstandard in der Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit ist die invasive Koronarangiographie [67]. Mittels einer Koronarangiographie werden Stenosen der Koronararterien aufgedeckt, zudem lässt sich der jeweilige Versorgungstyp des Herzens bestimmen. Während der gleichen Koronarangiographiesitzung können Stenosen direkt therapeutisch durch Ballondilatation aufgedehnt und gegebenenfalls mit einem Stent versorgt werden. Jedoch kommt es nur in 50% der durchgeführten Koronarangiographien zu einer therapeutischen Intervention [103]. Ein alternatives, kostengünstigeres und vor allem nicht-invasives Verfahren, möglicherweise ohne Anwendung ionisierender Strahlung, zum Ausschluss oder Nachweis einer KHK wäre in solchen Fällen sinnvoll. In den letzten Jahren zeigte besonders die kardiale Magnetresonanztomographie eine rasch fortschreitende Entwicklung, so dass dieses Verfahren zunehmend Einzug in die klinische Routine erhält [32]. Dieses nicht invasive Verfahren ermöglicht die Darstellung der Morphologie des Herzens, die Überprüfung seiner Funktion und die Messung der myokardialen Perfusion und Vitalität [3, 104]. Gegenüber der SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography), die bisher der Goldstandard in der Diagnostik der Myokardperfusion war, hat sich die MRT in den letzten Jahren aufgrund höherer räumlicher Auflösung, der fehlenden Anwendung von ionisierender Strahlung sowie der kürzeren Untersuchungszeit etabliert [130]. Die Diagnostik einer koronaren

Herzkrankheit mit der kardialen MRT basiert vorwiegend auf dem Nachweis von Perfusions- und Bewegungsstörungen sowie dem Nachweis ischämisch veränderter Areale mit den sogenannten late enhancement. Die Perfusions-MRT wurde bereits Anfang der 90er Jahre entwickelt [4, 13]. Da Stenosen mit einer Lumeneinengung unter 70% erst unter Stressbedingungen hämodynamisch relevant werden [119], simuliert man diese während einer myokardialen Perfusions-MRT-Messung durch ein geeignetes Pharmakon. Durch solche pharmakologisch induzierten Stressbedingungen wird in nicht stenosierten Koronararterien eine Vasodilatation ausgelöst, die zu einer Steigerung der Perfusion in den nachgeschalteten Myokardabschnitten führt. In stenosierten Koronararterien besteht bereits unter Ruhebedingungen eine maximale Vasodilatation, so dass die herbeigeführten Stressbedingungen keine weitere Vasodilatation bewirken können. Es kommt zum sogenannten „Steal-Effekt“, der eine Minderperfusion der durch die betroffene Koronararterie versorgten Myokardabschnitte verursacht [46]. Diese minderperfundierten Myokardareale können durch eine myokardiale Perfusions-MRT-Messung erfasst werden. In der „Ischämie-Kaskade“, die die Reihenfolge der pathophysiologischen Effekte einer KHK auf das Myokard beschreibt, steht die subendokardiale Minderperfusion an erster Stelle [90]. Auch diese kann mit der myokardialen Perfusions-MRT nachgewiesen werden, weshalb sich dieses Verfahren auch zur Früherkennung einer KHK eignet. Um ein minderperfundiertes Myokardareal mit einer myokardialen Perfusions-MRT-Messung zu detektieren, macht man sich die First-Pass-Technik zunutze. Mit dieser werden die regionalen Signalintensitätsänderungen während des ersten Durchflusses eines applizierten Kontrastmittelbolus durch das Myokard gemessen [34, 58]. Die so erhaltenen Datensätze können qualitativ, semiquantitativ und quantitativ ausgewertet werden. Die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion in der MRT ist derzeit Gegenstand der Forschung und aufgrund fehlender Auswertungsprogramme noch nicht im klinischen Alltag etabliert [36]. Bei der qualitativen Auswertung werden die Datensätze visuell beurteilt. Der Beobachter untersucht die Perfusions-MRT-Messungen unter Ruhe- und Stressbedingungen auf eine verzögerte oder abgeschwächte Kontrastmittel-Anflutung im Myokard [23, 31]. Die qualitative Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen birgt den Nachteil, dass die Ergebnisse aufgrund einer hohen Subjektivität schlecht vergleichbar sind. Mit der semiquantitativen Auswertung erhebt man verschiedene Parameter, die die Signalintensitätsänderungen im Myokard während des ersten Durchgangs des Kontrastmittelbolus messen. Diese Parameter sind objektiv vergleichbar. Zudem

können mit einer semiquantitativen Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen Perfusionsdefekte detektiert werden, die dem menschlichen Auge entgehen. Für die semiquantitative Auswertung müssen die Perfusions-MRT-Datensätze mit speziellen Computerprogrammen nachbearbeitet werden. Das Myokard muss markiert werden und in Segmente unterteilt werden. Anschließend wird für jedes Segment aus den Änderungen der Signalintensitäten eine sogenannte Signalintensitätszeitkurve ermittelt, aus der die semiquantitativen Perfusionsparameter errechnet werden. Da die Nachbearbeitung der Perfusions-MRT-Datensätze aufgrund der großen Datenmenge mühsam und zeitaufwendig ist, soll die semiquantitative Auswertung mit Computerprogrammen so weit automatisiert werden, dass ihr Einsatz in der klinischen Routine mit geringem zeitlichem Aufwand möglich wird. In dieser Studie soll ein neues Computerprogramm für die semiquantitative Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen getestet werden und für die Anwendung im klinischen Alltag implementiert werden. Das neue Computerprogramm beinhaltet Vorteile im Vergleich mit herkömmlichen Programmen zur semiquantitativen Auswertung von Perfusion-MRT-Datensätzen. Diese Vorteile ergeben sich aus zusätzlichen Programmfunktionen. Hierzugehört eine automatische Bewegungskorrektur der Bilddatensätze und die Möglichkeit zur automatischen Berechnung des myokardialen Perfusionsreserveindex, mit welchem sich Perfusionsdefekte des Myokards detektieren lassen. Die neue Software bietet im Vergleich zu herkömmlichen Programmen eine pixelgenaue Auswertung der Datensätze, wodurch eine höhere Genauigkeit der Ergebnisse erzielt werden kann. Zudem soll die Software die Auswertung durch eine benutzerfreundliche Oberfläche vereinfachen. Die Auswertungszeit soll durch schnellere Rechenprozesse, Verkleinerung der zu bearbeitenden Datenmenge und automatische Ergebnisspeicherung verkürzt werden. Neben dem erwarteten Gewinn an Benutzerkomfort und Flexibilität muss das Programm valide, gut reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefern. Zur Überprüfung dieser Anforderungen werden in dieser Arbeit die mit der neuen Software ermittelten Ergebnisse mit einer herkömmlichen und für den klinischen Alltag zugelassenen Software verglichen.

1.1. Exakte Fragestellung

1.1.1. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®

Wichtig für die Einführung einer Software in den klinischen Alltag ist es, dass die Software geringe Anforderungen an den Nutzer stellt, dabei aber selbst den hohen Anforderungen in der klinischen Routine gerecht wird. Neben einer Vereinfachung und Verkürzung der Auswertung von Bilddatensätzen muss die Software eindeutige, robuste und diagnostisch korrekte Ergebnisse liefern.

Im Rahmen dieser Studie sollen während einer Testphase folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie robust ist die Software in ihrer Anwendung im klinischen Alltag?
2. Welche Probleme treten im Arbeitsablauf der Software auf?
3. Arbeiten die einzelnen Funktionen der Software fehlerfrei?

1.1.2. Überprüfung der Aussagekraft der mit der Software ermittelten Ergebnisse

Im Anschluss an die Testphase sollen die bei der semiquantitativen Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen mit der Software ermittelten Ergebnisse auf ihre Aussagekraft überprüft werden. Als Referenzstandard gilt die Software ARGUS® von Siemens Medical Solutions. ARGUS® ist eine vom Hersteller des Magnetresonanztomographen entwickelte und bereits getestete Software. Es werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie valide sind die mit der Software ermittelten Ergebnisse?

Zur Überprüfung der Validität werden die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertungen der Software MeVisCardioPerfusion® mit den Ergebnissen der Auswertungen der bereits getesteten Software ARGUS® verglichen.

2. Wie reliabel sind die mit der Software ermittelten Ergebnisse?

Die Reliabilität der Ergebnisse wird durch die Ermittlung einer Intra-Observervariabilität überprüft. Dazu werden Perfusions-MRT-Datensätze mit der zu testenden und mit einer bereits getesteten Computersoftware von einer Person zweimal semiquantitativ ausgewertet und die Ergebnisse anschließend miteinander verglichen.

3. Wie objektiv sind die mit der Software ermittelten Ergebnisse?

Die Objektivität der Ergebnisse wird anhand der Darstellung einer Inter-Observervariabilität getestet. Dafür werden die Perfusions-MRT-Datensätze von zwei unabhängigen Observern semiquantitativ mit beiden Computerprogrammen ausgewertet und die Ergebnisse vergleichend gegenübergestellt.

4. Wie gut sind die diagnostische Sensitivität und Spezifität der ermittelten Ergebnisse?

Es erfolgt die Erhebung eines myokardialen Perfusionsreserveindex, anhand dessen die diagnostische Sensitivität und Spezifität zur Detektion regelrecht und minderperfundierter Myokardsegmente ermittelt wird. Als Referenzstandard gilt die Koronarangiographie.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

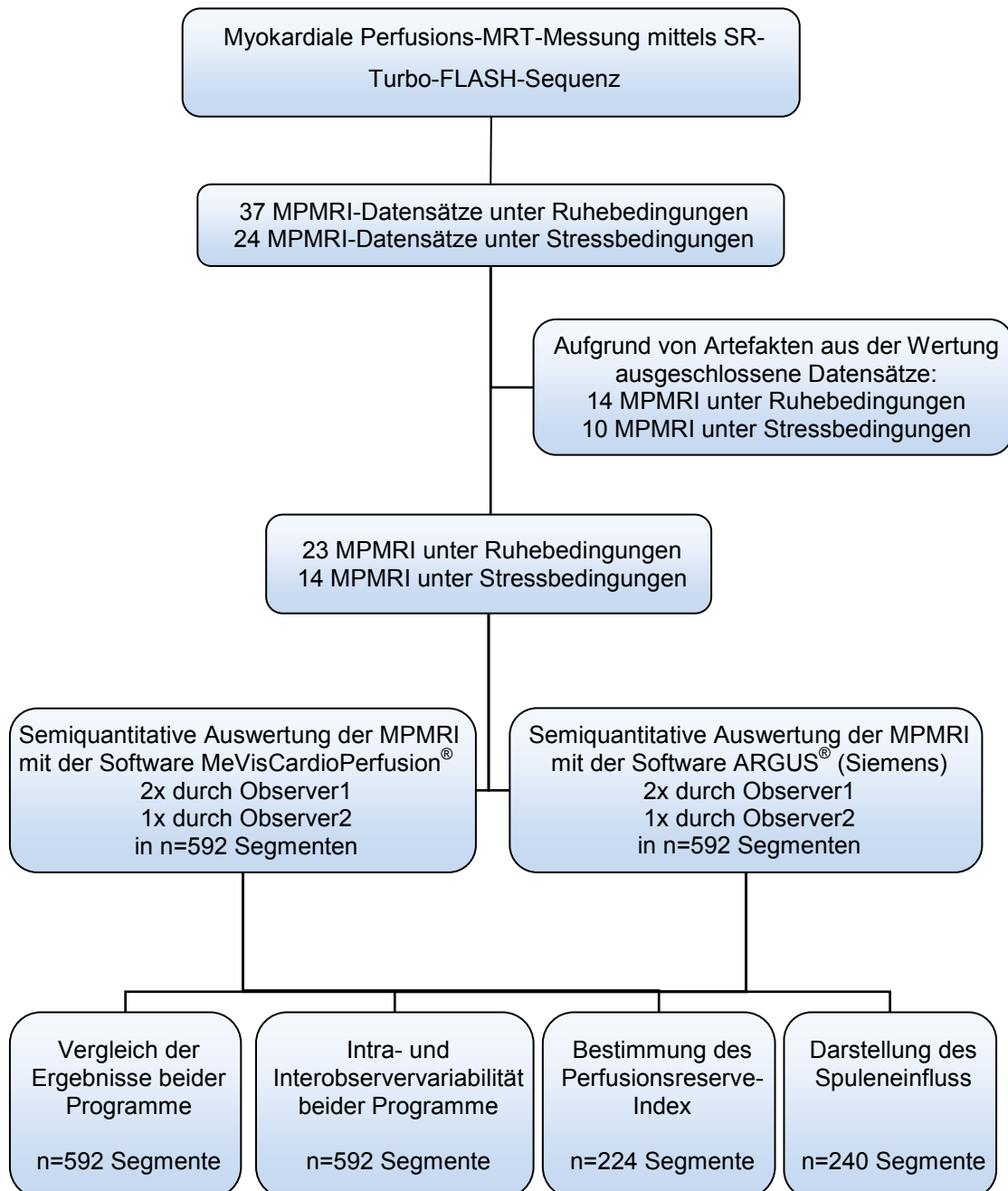


Abb. 1: Studiendesign

2.2. Patienten

Insgesamt wurden 37 Patienten im Alter zwischen 25 und 78 Jahren untersucht, der Median lag bei 63 Jahren. Es wurden lediglich Patienten ohne Herzinfarkt in der Anamnese in die Studie eingeschlossen. Patienten, die sich vor der MRT einer Koronarangiographie unterzogen, durften im Rahmen dieses Eingriffs keine Koronarintervention erhalten, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Ausschlusskriterien für die MRT waren implantierte Herzschrittmacher, intrakranielle Metallclips, Metallfragmente im Körper sowie Kontraindikationen gegen Adenosin oder das verwendete Kontrastmittel. Substanzen, die mit der Wirkung von Adenosin interferieren könnten (z.B. Koffein, Theophyllin, Schokolade, β -Blocker), wurden 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt. Weitere Ausschlusskriterien waren Vorhofflimmern und eine instabile Angina pectoris. Alle 37 Patienten erhielten eine Perfusions-MRT-Messung unter Ruhebedingungen. 24 Patienten erhielten zusätzlich eine Perfusionsmessung unter Stressbedingungen. 14 der 37 Perfusions-MRT-Datensätze unter Ruhebedingungen und 10 der 24 Datensätze unter Stressbedingungen wurden aus der Wertung genommen, da die Datensätze aufgrund von Trigger-, Bewegungs- oder Überstrahlungsartefakten unzureichend auswertbar waren. Die MRT Untersuchungen wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2004 und Januar 2007 durchgeführt. In einem Zeitrahmen von maximal 3 Monaten Abstand zur Perfusions-MRT-Messung wurde bei den Patienten eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt. Koronarangiographisch dargestellte Stenosen mit einer Einschränkung des Längsdurchmessers von über 75% fanden sich bei 7 der 14 Patienten, bei denen eine Perfusions-MRT sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen durchgeführt worden war, und bei einem der 9 Patienten, bei denen eine Perfusions-MRT nur unter Ruhebedingungen durchgeführt worden war. Zur Auswertung der Intra- und Interobservervariabilität, sowie für den Vergleich zwischen beiden Programmen standen somit 23 Perfusions-MRT-Datensätze unter Ruhebedingungen und 14 Datensätze unter Stressbedingungen zur Verfügung. Pro Perfusions-MRT-Datensatz wurden jeweils 16 Segmente ausgewertet, so dass aus insgesamt 592 Segmenten die Messwerte vergleichend gegenübergestellt wurden. Für die Darstellung des Spuleneinflusses auf die einzelnen Segmente einer Schicht wurden die 15 Perfusions-MRT-Datensätze unter Ruhebedingungen der Patienten ohne koronare Herzkrankheit verwendet (240 Segmente). Der Perfusionsreserveindex wurde aus 224 Segmenten bestimmt. Hierfür wurden die

Perfusions-MRT-Datensätze von den 14 Patienten verwendet, die eine Ruhe- und eine Stressperfusionsmessung erhalten hatten.

2.3. Koronarangiographie-Untersuchungstechnik

Die koronarangiographische Untersuchung erfolgte in einem Zeitrahmen von maximal 3 Monaten Abstand zur Perfusions-MRT-Messung. Die Koronarangiographie wurde in Judkins-Technik durchgeführt: die Punktion der Arteria femoralis erfolgte in Seldinger-Technik [113]. Es wurden Standard-Projektionen und eine biplane Laevokardiographie in den RAO-30° (right anterior oblique) und LAO-60° (left anterior oblique) Projektionen durchgeführt. Die verwendete Angiographieanlage war eine Axiom Artis dTC der Firma Siemens. Die Befundung der Koronarangiographien erfolgte durch den ausführenden Kardiologen. Dieser bestimmte visuell die vorliegenden Stenosegrade. Stenosen mit einer Lumeneinengung von über 70% fanden sich bei 8 der 23 eingeschlossenen Patienten.

2.4. MRT-Untersuchungstechnik

Die in dieser Arbeit durchgeführte myokardiale Perfusions-MRT beruht auf dem Prinzip der First-Pass-Methode. Diese ist eine dynamische Messung der Signalintensitätsänderung im Myokardgewebe nach Gabe von Kontrastmittel in die Blutbahn. Das mit Kontrastmittel markierte Blut erscheint in T1-gewichteten Bildern hell. Eine auswertbare Perfusion erhält man aus der Signaländerung beim ersten Durchlauf („First-Pass“) des Kontrastmittelbolus durch das Myokard.

In dieser Studie wurde die Perfusions-MRT mittels einer kontrastmittelgestützten dynamischen SR-Turbo-FLASH-Sequenz (Saturation-Recovery-Turbo-Fast-Low-Angle-Shot-Sequenz) durchgeführt. Der verwendete Magnetresonanztomograph war ein Siemens Magnetom Sonata mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla. Die maximale Gradientenstärke betrug $25\text{mT}\cdot\text{m}^{-1}$ bei einer Anstiegszeit von $40\text{mT}\cdot\text{ms}\cdot\text{m}^{-1}$. Als Oberflächenspule wurde eine 6-Element-Phased-Array-Body-Spule angewendet, mit der ein großes Signal zu Rausch-Verhältnis (SNR) erreicht wird. Für die Elektrokardiogramm(EKG)-getriggerte SR-Turbo-FLASH-Sequenz wurden folgende Sequenzdaten verwendet: TR/TE/TI/ α = 174ms/0,96ms/100ms/15° bei einer

Bandbreite von 850 Hz/Pixel, wobei TR die Repetitionszeit, TE die Echozeit und TI die Inversionszeit wiedergibt. Mit dieser Sequenz können innerhalb eines Intervalls zwischen zwei R-Zacken des EKG's mehrere an der kurzen Achse des linken Ventrikels orientierte Schichten aufgenommen werden, wobei vor der Akquisition jeder Schicht ein nicht-schichtselektiver 90°-Puls und ein Gradientencrusherpuls eingestrahlt werden. Hierdurch wird die Longitudinalmagnetisierung des gesamten Untersuchungsvolumens aufgehoben und die Transversalmagnetisierung dephasiert. Durch die Aufhebung aller Magnetisierungen wird erreicht, dass Arrhythmien nicht zu Bildartefakten führen und die Signalintensität nicht vom RR-Intervall abhängig ist. Für die EKG-Triggerung wurden aktive EKG-Elektroden der Firma Siemens Medizintechnik, Erlangen verwendet. Durch die Verwendung dieser aktiven EKG-Triggerung wurde eine Beeinflussung des EKG-Signals durch die schnell geschalteten Gradienten und die Hochfrequenzpulse vermieden. Der Pulswinkel α der Sequenz wurde so gewählt, dass die Wirkung des Wasseraustausches zwischen Intravasalraum und Interstitium vernachlässigt werden konnte. Die Auflösung war 3,1mm x 2,3mm bei einer Bildmatrix von 81 x 130 und einem Field of View von 244mm x 300mm. Die Schichtdicke war 8mm. Pro Messung wurden pro Kurzachsenschnitt 50 aufeinanderfolgende Bilder abhängig von dem RR-Intervall innerhalb einer Atemanhaltephase aufgenommen. Die Sequenz wurde circa 5 Herzschläge vor Kontrastmittelapplikation gestartet, um ein Grundsignal im Myokard vor Kontrastmittelanflutung messen zu können. Pro Schicht wurde bei dieser Sequenz immer zum selben Zeitpunkt im RR-Intervall ein Bild akquiriert. Dies führt dazu, dass die Herzbewegung eingefroren erscheint und im Idealfall die einzige Änderung im Bild die Helligkeitswertveränderung der einzelnen Kompartimente durch das zirkulierende Kontrastmittel ist.

Die SR-Turbo-Flash Sequenz wurde bei jedem Patienten zunächst unter Stress- und anschließend nach einer Pause von 10 Minuten unter Ruhebedingungen durchgeführt. Zusätzlich wurden funktionelle Herz-MRT-Messungen durchgeführt, die in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Die Herstellung der Stressbedingungen wurde pharmakologisch durch die Gabe von Adenosin erreicht ($140 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \text{ Körpergewicht}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Die Applikation erfolgte über einen venösen Zugang in einer Kubitalvene.

Das verwendete Kontrastmittel war Magnevist® (Schering AG, Berlin). Es enthält den Wirkstoff Gadopentetat, ein Chelat aus dem paramagnetischen Metall Gadolinium gekoppelt an Diethylentriamin-Pentaacetat (Gd-DTPA). In einem Milliliter Magnevist® sind 5 mmol Gadopentetat enthalten. Die Sequenz wurde jeweils circa 5 Herzschläge vor der Kontrastmittelapplikation gestartet. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte im Bolus mit einer Flussrate von 4 ml/s bei einer Dosierung von 0,1 ml Magnevist®*kg Körpergewicht⁻¹, entsprechend 0,05 mmol Gadopentetat*kg Körpergewicht⁻¹. Zur intravenösen Gabe diente ein zweiter Zugang in einer Kubitalvene der Gegenseite.

2.5. Analyse der myokardialen Perfusions-MRT-Datensätze

In dieser Arbeit wurden die gewonnen myokardialen Perfusions-MRT-Datensätze semiquantitativ sowohl mit der Software MeVisCardioPerfusion® als auch mit der Software ARGUS® der Firma Siemens Medical Solutions ausgewertet. Die Auswertung wurde jeweils von zwei unabhängigen Observern durchgeführt. Observer1 (Doktorandin) wertete jeden Datensatz mit jeder Software zweimal aus. Die Software ARGUS®, die bereits in vielen Studien verwendet wurde, diente als Goldstandard.

Ein Datensatz einer Perfusions-MRT besteht aus einer Bildsequenz, die den Durchgang eines Gd-DTPA-Kontrastmittelbolus durch das Herz darstellt. Das Kontrastmittel verteilt sich analog zum Blutfluss im Myokard. Zu Beginn der Sequenz wird das Herz ohne Kontrastmittel abgebildet. (Abb. 2a) Dann erreicht das Kontrastmittel das rechte Ventrikellumen (Abb. 2b). Nachdem es den Lungenkreislauf passiert hat, gelangt es ins linke Ventrikellumen (Abb. 2c), von dort über Aorta und Koronararterien ins Myokard (Abb. 2d), aus dem es anschließend wieder abflutet.

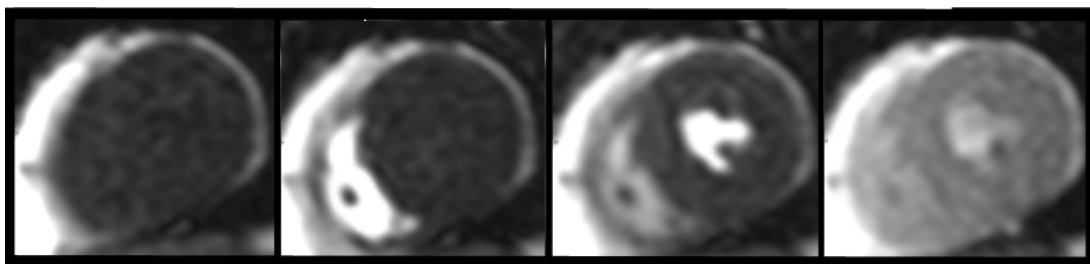


Abb. 2: a) b) c) d)

Für die semiquantitative Auswertung der Datensätze wurden mit den beiden Computerprogrammen Signalintensitätszeit(SIT)-Kurven ermittelt (Abb. 3). Diese ergeben sich aus der Änderung der Signalintensitäten im Myokard während des ersten Durchflusses des Kontrastmittels (first pass) durch das Herz.

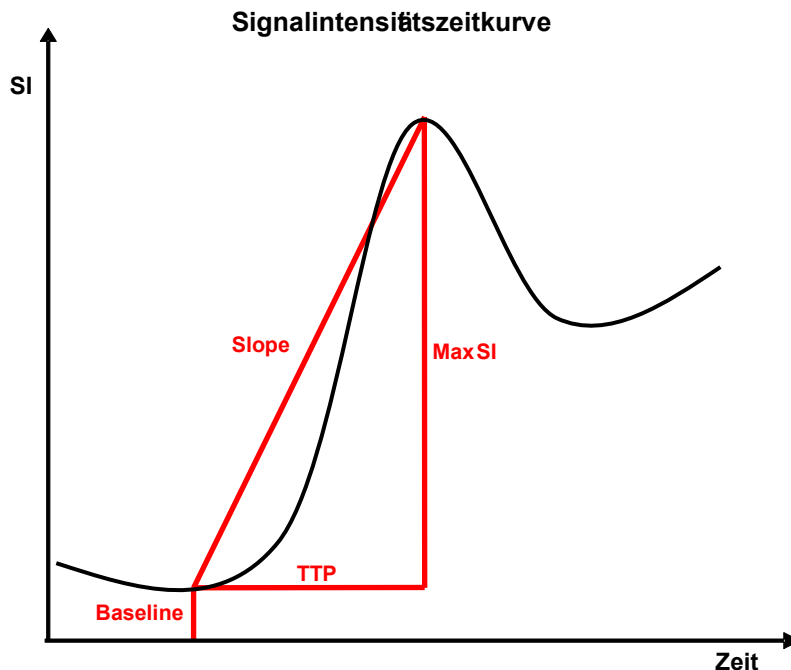


Abb. 3: Signalintensitätszeitkurve, Signalintensität (SI) aufgetragen gegen die Zeit. Weiterhin dargestellt sind die Parameter Steigung (Slope), maximale Signalintensität (Max SI), Time to Peak (TTP) und Baseline. Die Signalintensitätszeitkurve spiegelt die myokardiale Perfusion wieder.

Bei der SR-Turbo-Flash Messung besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration. Die gemessenen Signalintensitäten sind ein Maß der regionalen Konzentration des Kontrastmittels, durch das die Relaxationszeit des Myokards verändert wird. Regelrecht perfundiertes Myokard zeigt eine Reduktion der T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Applikation, was zu einer Zunahme der Signalintensität führt. Gegenüber gesundem Myokard kommt es in hypoperfundierten Myokardarealen zu einem geringeren Anstieg der Signalintensität. Die Signalintensitätszeitkurven wurden pro Datensatz in jeweils 16 Segmenten erhoben. Die Einteilung des Myokards des linken Ventrikels in verschiedene Segmente erfolgte nach dem 17-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) für bildgebende Verfahren am Herzen [15]. In diesem Modell wird das Myokard

von der Herzbasis bis zur Herzspitze in 17 Segmente unterteilt (Abb. 4). Die Benennung der einzelnen Segmente erfolgt anhand ihres Bezugs zur vorderen interventrikulären Furche. In der Kurzachsenaufsicht unterscheidet man drei Schichten (basale, mittventrikuläre und apikale Schicht). Die einzelnen Segmente werden in Bezug zur Herzlängsachse benannt.

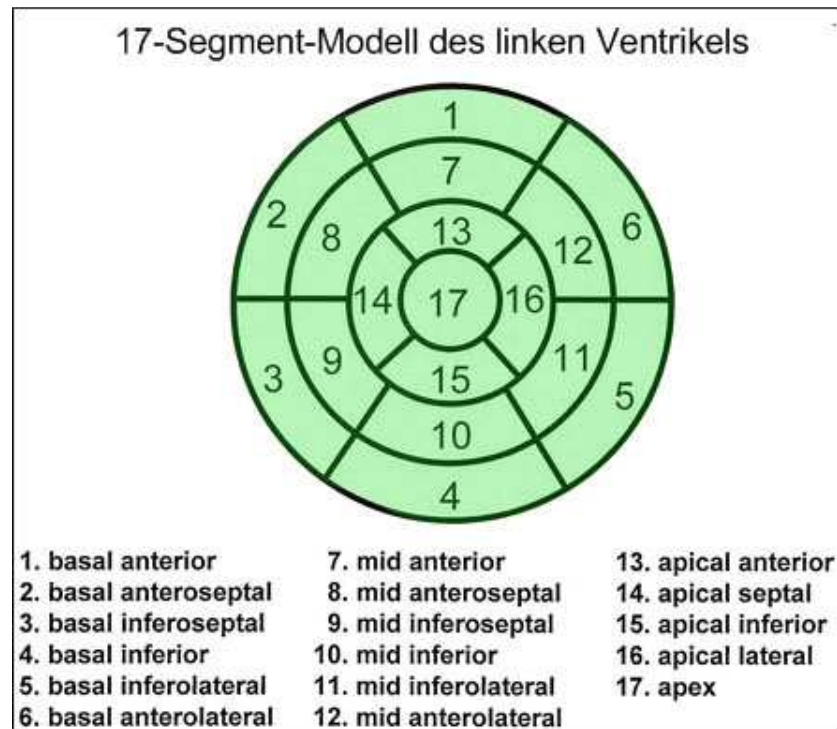


Abb. 4: 17-Segment-Modell des linken Ventrikels, erstellt von der AHA [15].

Basale und mittventrikuläre Schicht werden in jeweils sechs Segmente unterteilt (Segment 1-12), die apikale Schicht in vier (Segment 13-16). Die Herzspitze (Segment 17) bezeichnet die Myokardanteile, an der das Myokard kein Ventrikellumen mehr umschließt. Für das Segment 17 wurde keine SIT-Kurve ermittelt, da in dieser Studie nur 3 myokardiale Schichten durch die kardiale Perfusions-MRT erfasst wurden. Die Zuordnung der Myokardsegmente 1-16 zu den Versorgungsgebieten der jeweiligen Koronararterien ist in Abb. 5 dargestellt.

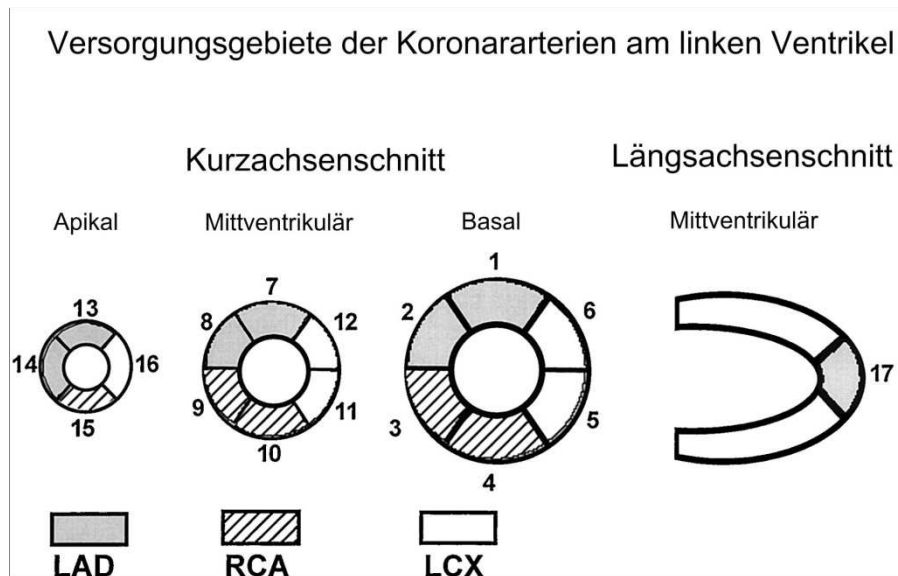


Abb. 5: Versorgungsgebiete der Koronararterien am linken Ventrikelmyokard. Modifiziert von der AHA. (LAD=Ramus interventricularis anterior, RCA=rechte Koronararterie, LCX= Ramus circumflexus)

Aus den SIT-Kurven lassen sich Parameter zur semiquantitativen Bestimmung der myokardialen Perfusion erheben. In dieser Arbeit wurden Time to Peak (TTP), maximale Signalintensität (Max SI), Slope, Baseline und Slope_{LV} (Slope_{Linkes Ventrikellumen}) ermittelt (Abb. 3):

Die Baseline gibt die Signalintensität im Myokard vor Anfluten des Kontrastmittels an. Die Max SI ist definiert als die maximal erreichte Signalintensität im Myokard während des ersten Durchlaufs des Kontrastmittels durch das Myokard abzüglich des Baseline-Werts. Die TTP ist die Zeit vom Beginn der Myokardkontrastierung bis zum Erreichen der Max SI. Die Slope ist die maximale Anstiegssteilheit der Signalintensität im Myokard gemessen während des First-Pass des Kontrastmittels. Sie wurde in dieser Studie durch einen linearen Fit an eine Geradengleichung angepasst. Gleichmaßen wurde die Slope_{LV} berechnet, die die maximale Anstiegssteilheit der Signalintensität im linken Ventrikellumen wiedergibt. Aus den Slope-Werten wurde zusätzlich der myokardiale Perfusionsreserveindex (MPRI) berechnet, mit dem sich bei der semiquantitativen Auswertung von Perfusions-MRT-Bildsequenzen myokardiale Perfusionsdefekte detektieren lassen. Der MPRI ist der Quotient aus dem Wert der Slope gemessen unter Stressbedingungen und dem Wert der Slope gemessen unter Ruhebedingungen. Die genaue Art der Berechnung der verschiedenen Parameter mit den beiden Programmen wird in den folgenden

Kapiteln nach der Vorstellung des Prototypen MeVisCardioPerfusion® detailliert geschildert.

2.5.1. Prototyp MeVisCardioPerfusion®

Der Prototyp MeVisCardioPerfusion® enthält drei verschiedene Module zur semiquantitativen Analyse von Perfusions-MRT-Datensätze

1. Datenvorverarbeitung
2. First Pass Perfusion
3. Stress/Ruhe Vergleich

2.5.1.1. Datenvorverarbeitung

Mit dem Modul Datenvorverarbeitung kann eine Bewegungskorrektur der Perfusions-MRT-Datensätze durchgeführt werden. Zunächst wird im Arbeitsschritt „Cropping“ (englisch für abschneiden, stutzen) in der Bildsequenz der zu analysierende Bereich manuell ausgewählt. Dadurch wird der Datensatz verkleinert und die weitere Auswertung mit der Software beschleunigt.

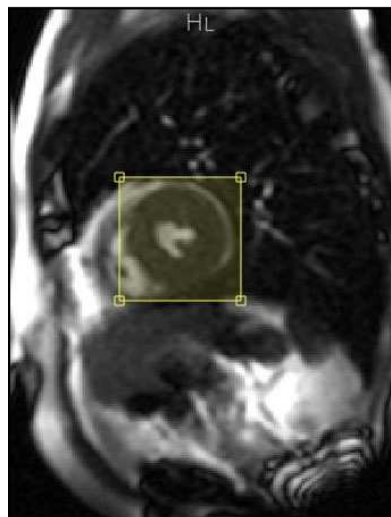


Abb. 6: Cropping, Arbeitsschritt der Software MeVisCardioPerfusion® zur Verkleinerung des Datensatzes

Anschließend passt die Computersoftware mit einer Bewegungskorrektur die einzelnen Bilder der Perfusionssequenz einander an. Dabei verändert es ein Bild der Sequenz durch eine Transformation so, dass es dem vorhergehenden Bild der Sequenz möglichst ähnlich wird. Bei MeVisCardioPerfusion® existieren 4 verschiedene Transformationsmodi:

Rigid: Das zu verändernde Bild wird verschoben und gedreht, ansonsten aber in seiner Form belassen. Es wird eine starre Transformation vorgenommen.

Affine: Zusätzlich zu starren Transformationen werden Scherungen vorgenommen, die zu einer Verzerrung des Bildes führen können.

$$\begin{pmatrix} x_{t2} \\ y_{t2} \end{pmatrix} = \sum_j \sum_i \begin{pmatrix} \alpha_{ij} \\ \beta_{ij} \end{pmatrix} \cdot \underbrace{B_i(x_{t1}) \cdot B_j(y_{t1})}_{\text{CubicB-Spline-Functions}} \quad \text{Formel 1}$$

B-Spline: In diesem Modus wird das Bild lokal verzerrt.

$$\begin{pmatrix} x_{t1} \\ y_{t1} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} \cos(\alpha) & \sin(\alpha) \\ -\sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix}}_{\text{Rotation}} \underbrace{\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ s & 1 \end{pmatrix}}_{\text{Shearing}} \underbrace{\begin{pmatrix} s_x & 0 \\ 0 & s_y \end{pmatrix}}_{\text{Scaling}} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} t_x \\ t_y \end{pmatrix}}_{\text{Translation}} \quad \text{Formel 2}$$

Robust: Nach einer optimalen starren Transformation, bei der ein Bild der Sequenz seinem Vorgängerbild durch Schieben und Drehen angepasst wird, wird anschließend die lokale Verzerrung des B-Spline Modus auf das Bild angewandt.

Zur Überprüfung der Güte einer Transformation wird anschließend die Ähnlichkeit von zwei Bildern überprüft. Durch die Kontrastmittelanflutung im Ventrikellumen und Myokard bestehen zwischen zwei Bildern immer Signalintensitätsänderungen, so dass die Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen zwei Bildern für die Software kompliziert ist. Deshalb wird als Ähnlichkeitsmaß „Normalized Mutual Information“ gewählt, das auf der Bestimmung der Entropie und nicht auf einem direkten Vergleich der Intensitätswerte basiert [8, 48, 97]. In dieser Studie wurde der Transformationsmodus Robust angewendet, um eine optimale Bewegungskorrektur

des Datensatzes zu erhalten, da mit diesem Transformationsmodus auch durch Atemexkursionen des Diaphragmas ausgelöste Scherungsbewegungen ausgeglichen werden können. Als Ersatz oder zusätzlich zur automatischen Bewegungskorrektur bietet MeVisCardioPerfusion® die Möglichkeit, eine manuelle Bewegungskorrektur durchzuführen. Mit dieser kann der Auswerter ein Bild der Sequenz als Referenzbild wählen und die restlichen Bilder im Sinne der rigiden Transformation durch Verschieben und Drehen dem Referenzbild anpassen.

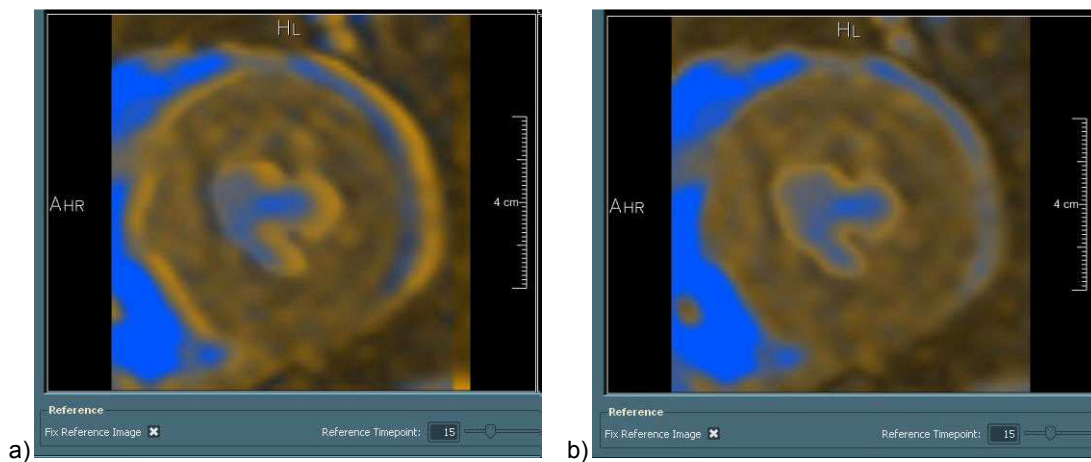


Abb. 7: Manuelle Bewegungskorrektur – a) vor Korrektur, b) nach Korrektur – Ein Bild der Sequenz (blau) wird einem als Referenzbild gewählten Bild der Sequenz (gelb) angepasst.

2.5.1.2. First Pass Perfusion

Das Modul First Pass Perfusion dient zur Berechnung der semiquantitativen Perfusionsparameter anhand der Signalintensitätsveränderungen im Perfusions-MRT Datensatz bedingt durch den ersten Durchlauf („First Pass“) des Kontrastmittels durch das Herz. Für ihre Berechnung müssen vom Auswerter zunächst die endo- und epikardiale Myokardkontur und der Startpunkt des anterobasalen Segments nach der Einteilung der AHA in einer Schicht der 3 Kurzachsenschnitte markiert werden. Anschließend kann die Software voxelweise und pro AHA-Segment die SIT-Kurven berechnen und aus diesen die Perfusionsparameter. Zur Ermittlung der Signalintensitäten im markierten Myokard bietet MeVisCardioPerfusion® vier verschiedene Modi:

Difference: $SI_{corr} = SI_{raw} - SI_{baseline}$ Im Modus Difference ergibt sich der errechnete Intensitätswert (SI_{corr}) aus der Differenz des eigentlich gemessenen Signalintensitätswert (SI_{raw}) und des Signalintensitätswertes der Baseline ($SI_{baseline}$).

Ratio: $SI_{corr} = SI_{raw} / SI_{baseline}$ Im Modus Ratio wird der tatsächlich gemessene Intensitätswert (SI_{raw}) durch den Intensitätswert der Baseline ($SI_{baseline}$) geteilt.

Relative Enhancement: $SI_{corr} = 100 * (SI_{raw} - SI_{baseline}) / SI_{baseline}$ Im Modus Relative Enhancement werden die errechneten Signalintensitätswerte relativ zum Referenzindex berechnet.

Clone: In diesem Modus werden die Signalintensitäten unverändert berechnet.

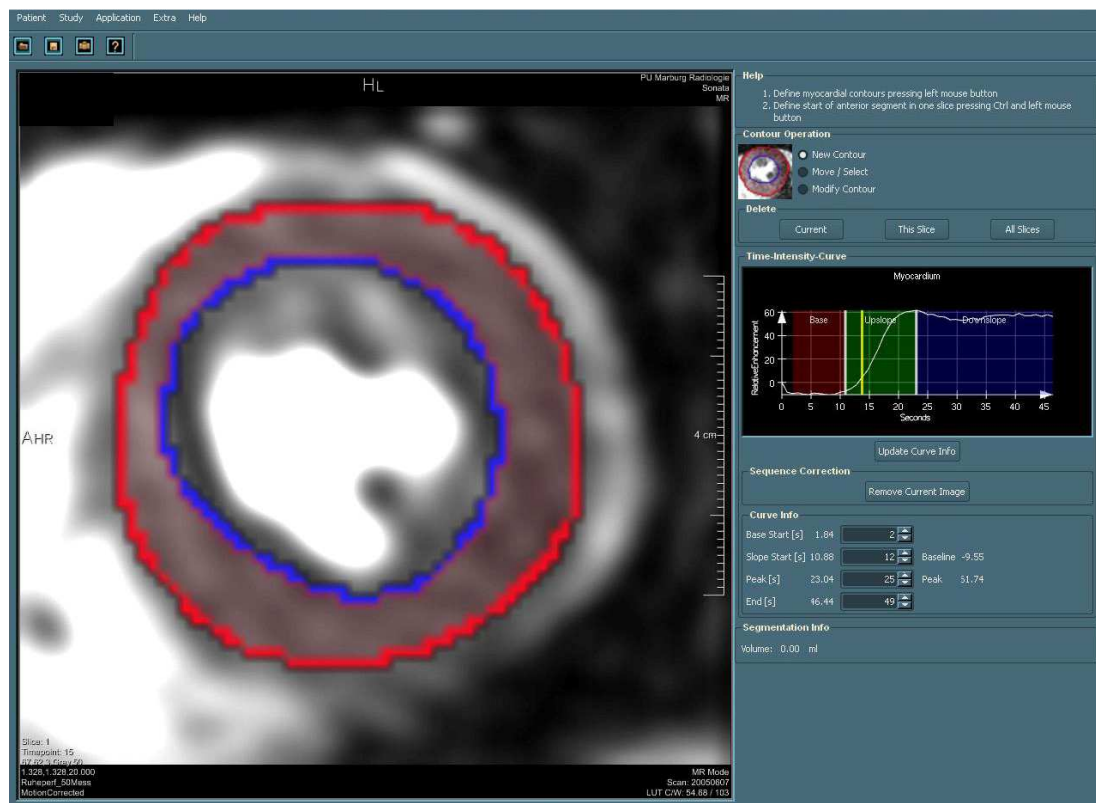


Abb. 8: Myokardmarkierung mit der Software MeVisCardioPerfusion®

In dieser Studie wurde im Modus „Difference“ gearbeitet, da dieser am besten mit dem von der Software ARGUS® verwendeten Modus vergleichbar ist. Normalerweise sollte im Modus Relative Enhancement gearbeitet werden, um Inhomogenitäten in den verschiedenen Myokardsegmenten auszugleichen [31]. Diese entstehen durch unterschiedliche Abstände der verschiedenen Segmente zur Oberflächenspule, die

durch eine Spulen-Baseline-Korrektur ausgeglichen werden können [58, 100]. Die Berechnung der Slope mit MeVisCardioPerfusion[®] erfolgt anhand eines linearen Fits. Im Vergleich zu Berechnung der Steigung mit einem gamma variate fit zeigt der lineare Fit bessere Übereinstimmung in der Detektion von Perfusionsdefekten im Vergleich mit PET (Positronenemissionstomographie) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Untersuchungen [68]. Zudem ist ein linearer Fit weniger anfällig gegenüber Signalrauschen [1]. Weiterhin wird bei der Berechnung der SIT-Kurven eine Kurvenglättung mittels folgendem Algorithmus durchgeführt:

$$SI_{\text{smooth}} = 1/3 * (SI_{x-1} + SI_x + SI_{x+1})$$
Formel 3

Durch diese wird der geglättete Signalintensitätswert (SI_{smooth}) eines Bildes der Sequenz (entsprechend einem SIT-Kurven-Wert) als Mittelwert aus dem aktuellen Kurvensignalintensitätswert (SI_x), seinem Vorgänger- (SI_{x-1}) und seinem Nachfolgerwert (SI_{x+1}) gebildet wird.

Als weiteres Tool zur Verbesserung der Berechnung der Perfusionsparameter besteht die Möglichkeit Start- und Endpunkt der Steigung in der SIT-Kurve manuell festzulegen (Abb. 9), falls diese durch die Software nicht automatisch richtig erkannt wurden.

Die Ergebnisse können in Form von sogenannten Parametermaps dargestellt werden. In diesen wird die Größe der Perfusionsparameter pro Pixel anhand einer Farbskalierung kodiert. Parametermaps vereinfachen die visuelle Auswertung und können zur Detektion von minderperfundierten subendokardialen Myokardarealen dienen, welche bei anderen Computerprogrammen, die lediglich eine Bestimmung der Parameter pro Segment ermöglichen, nicht visuell erkannt werden können [31]. Zudem werden farbig kodierte Bulls-Eye-Plots und die SIT-Kurven übersichtlich dargestellt (Abb. 10).

Nach der Berechnung der Parameter werden diese automatisch als Excel Spreadsheet-(xls-)Dateien gespeichert und Screenshots im Joint Photographic Experts Group-(jpeg-)Format von den Parametermaps, den SIT-Kurven und den Bulls-Eye-Plots erstellt.

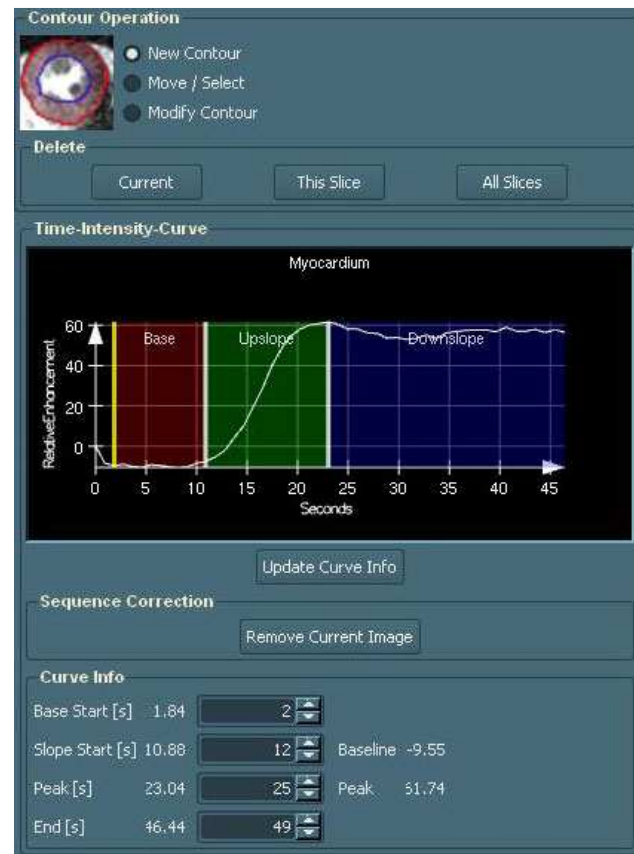


Abb. 9: Manuelle Bearbeitung der SIT-Vorschaukurven

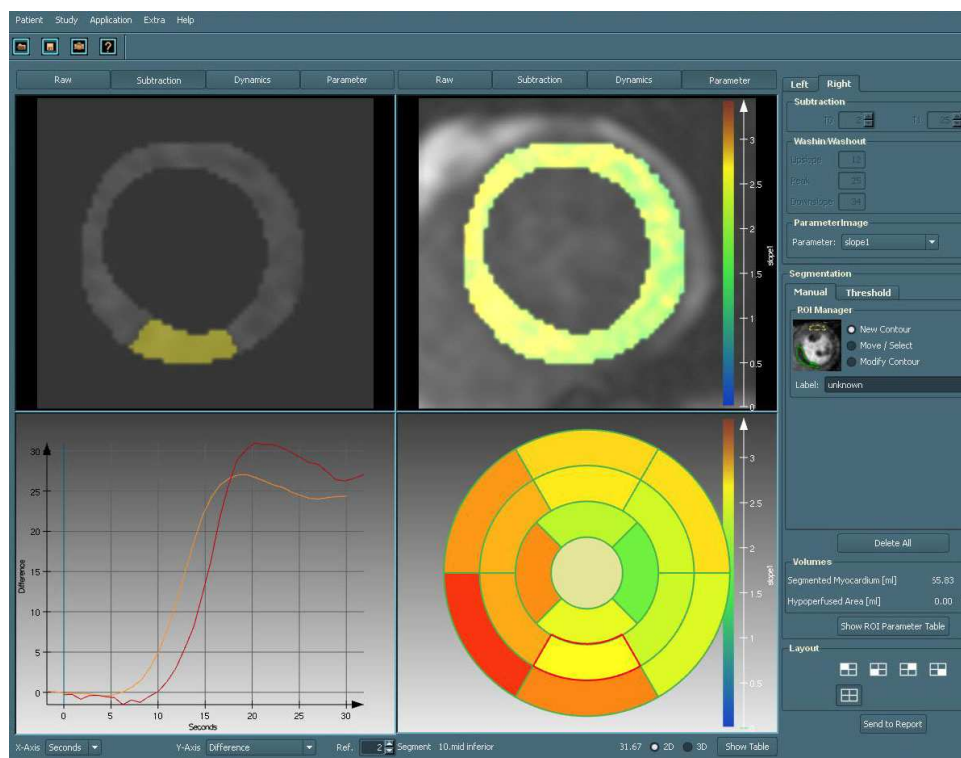


Abb. 10: Ergebnisdarstellung durch MeVisCardioPerfusion® (Oben: links Subtraktionsbild, rechts Parametermap; Unten: links SIT-Kurve, rechts Bulls-Eye-Plot)

2.5.1.3. Stress/Ruhe-Vergleich

Im Modul Stress/Rest-Vergleich bietet die Software MeVisCardioPerfusion® die Möglichkeit den MPRI zu berechnen. Dazu werden die bereits im First Pass Perfusion-Modul bearbeiteten Datensätze in dieses Modul geladen. Zusätzlich zur vorhandenen Myokardmarkierung wird eine Region of Interest (ROI) im Bloodpool des Ventrikellumens jeweils für Ruhe- und Stressmessung manuell markiert und die Slope dieser ROI ($Slope_{LV}$) mit einem linearen Fit berechnet (Abb.11).

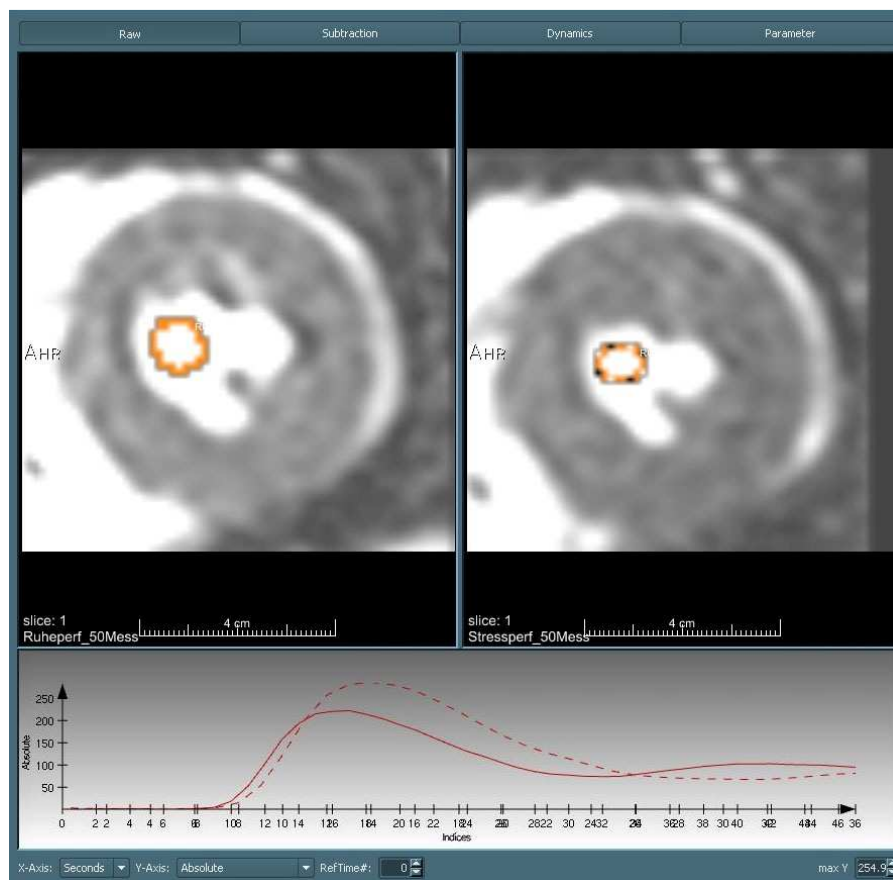


Abb. 11: Markierung der ROI im Bloodpool des linken Ventrikels (oben) und Berechnung der zugehörigen SIT-Kurven (unten)

Der Einfluss verschiedener arterieller Inputfunktionen (AIF) auf die Slope im Myokard wird dann berücksichtigt, indem die Slope der ROI im linken Ventrikellumen ($Slope_{LV}$) ins Verhältnis zur Slope im Myokardsegment ($Slope_{segment}$) gesetzt wird:

$$Slope_{MVcorr} = Slope_{segment} / Slope_{LV}$$

Formel 4

Nach Normalisierung der Slope werden zur Berechnung des MPRI die unter Stressbedingungen ($\text{Slope}_{\text{MVcorr(Stress)}}$) gemessenen Werte eines Segments durch die unter Ruhebedingungen ($\text{Slope}_{\text{MVcorr(Rest)}}$) gemessenen Werte desselben Segments geteilt. Der MPRI eines Myokardsegments wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{MPRI}_{\text{MV}} = \text{Slope}_{\text{MVcorr(Stress)}} / \text{Slope}_{\text{MVcorr(Rest)}}$$

Formel 5

Auch im Stress/Rest-Vergleich-Modul besteht die Möglichkeit die berechneten Parameter als xls-Dateien automatisch speichern zu lassen und Bulls-Eye-Plots und SIT-Kurven als jpeg-Dateien zu erstellen.

2.5.2. Auswertung mit ARGUS®

Die als Digital Imaging and Communications in Medicine(DICOM)-Dateien auf CD gebrannten 37 Perfusions-MRT-Datensätze wurden zunächst in die Software ARGUS® importiert. Nach dem Öffnen eines Datensatzes wurde dieser stets nach folgendem Protokoll ausgewertet:

2.5.2.1. Markieren der Myokardkontur

Nach Einzoomen in den auszuwertenden Bereich des Perfusions-MRT-Bildes wurden pro Schicht zunächst eine endokardiale und eine epikardiale Kontur per Hand in ein Bild der Sequenz eingezeichnet. Dafür wurde ein Bild ausgewählt, bei dem das Kontrastmittel das Lumen des linken Ventrikels kontrastiert, so dass die endokardiale Kontur deutlich sichtbar war. Dabei wurde besonders darauf geachtet, keine Pixel aus dem Perikard oder dem Ventrikellumen in die myokardiale Kontur einzuschließen, um Verfälschungen der Signalintensität zu vermeiden. Die eingezeichnete Myokardkontur wurde anschließend durch die Software auf die restlichen Bilder der Sequenz kopiert.

2.5.2.2. Bewegungskorrektur

Beim Kopieren der Kontur auf die restlichen Bilder der Sequenz passte die Software die Kontur durch Verschieben an die Bewegungen des Herzens an. Rotationsbewegungen wurden hierbei nicht berücksichtigt. Bilder, auf denen das Programm die Kontur nicht korrekt angepasst hatte oder auf denen Überstrahlungen

aus dem Ventrikellumen oder Perikard vorhanden waren, wurden anschließend noch manuell durch Formveränderung oder Verschieben der Myokardkontur bearbeitet.

2.5.2.3. Myokardsegmentierung

Die Einteilung der einzelnen Schichten in Segmente durch die Software ARGUS® erfolgte vom Ventrikelseptum ausgehend im Uhrzeigersinn. Die Lokalisation des Ventrikelseptums als Startpunkt des ersten Segments wurde vom Auswerter manuell festgelegt. Die basale und mittventrikuläre Schicht wurden entsprechend der AHA in jeweils 6 Segmente eingeteilt, die apikale Schicht in 4. Die Anordnung der Segmente im Uhrzeigersinn durch die Software ARGUS® entsprach jedoch nicht der Einteilung der AHA und der der Software MeVisCardioPerfusion® (siehe Kapitel 2.5). Um die Vergleichbarkeit mit der Auswertung der Software MeVisCardioPerfusion® und anderer in der Literatur beschriebener Auswertungen in dieser Studie zu ermöglichen, wurde die Einteilung der Segmente anschließend der der AHA angepasst. Die für die einzelnen Segmente ermittelten Ergebnisse der Perfusionsparameter mussten im Anschluss an die Auswertung in einem separaten Arbeitsschritt mit der Software Microsoft Office Excel® umsortiert werden, so dass die mit beiden Programmen pro Segment ermittelten Ergebnisse den gleichen Myokardabschnitten entsprachen.

2.5.2.4. Berechnung der Perfusionsparameter

Die gemessenen Signalintensitätswerte wurden mit einer Spulen-Baseline Korrektur berechnet, wodurch der Einfluss der Spule auf die einzelnen Segmente berücksichtigt werden konnte. Die Software ARGUS® rechnete mit folgender Formel:

$$SI_{\text{ARcorr}} = (SI_{\text{raw}} - SI_{\text{baseline}}) * (SI_{\text{baseline-avg}} / SI_{\text{baseline}}) \quad \text{Formel 6}$$

Dabei ist SI_{ARcorr} der korrigierte Signalintensitätswert und SI_{raw} der direkt in einem Segment gemessene Signalintensitätswert, von welchem der Signalintensitätswert der Baseline (SI_{baseline}) desselben Segments subtrahiert wird. $SI_{\text{baseline-avg}}$ ist der Mittelwert aus den SI_{baseline} -Werten aller Segmente einer Schicht. Als Kurvenfit wurde ein linearer Fit benutzt, bei dem die Messpunkte zwischen Fußpunkt und Maximum an eine Geradengleichung angepasst wurden. Wenn das Programm Fußpunkt und Maximum der Kurve automatisch nicht korrekt gesetzt hatte, wurden diese manuell korrigiert.

Nach Berechnung der Perfusionsparameter durch die Software wurden die Ergebnisse als Text(txt)-Dateien gespeichert. Diese Dateien wurden anschließend in die Software Microsoft Office Excel® importiert. Mit dieser wurde der MPRI aus den bereits erhobenen Slope-Werten der Ruhe- und Stressperfusionsmessungen berechnet. Dafür wurden die Slope-Werte zunächst normalisiert, indem die Slope eines Myokardsegments ($Slope_{segment}$) in Verhältnis zur Slope des linken Ventrikellumens ($Slope_{LV}$) gesetzt wurde:

$$Slope_{ARcorr} = Slope_{segment} / Slope_{LV} \quad \text{Formel 7}$$

Nach Normalisierung der Slope wurden zur Berechnung des MPRI die unter Stressbedingungen ($Slope_{ARcorr(Stress)}$) gemessenen Werte eines Segments durch die unter Ruhebedingungen ($Slope_{ARcorr(Rest)}$) gemessenen Werte desselben Segments geteilt.

$$MPRI_{AR} = Slope_{ARcorr(Stress)} / Slope_{ARcorr(Rest)} \quad \text{Formel 8}$$

2.5.3. Auswertung mit MeVisCardioPerfusion®

In die Software MeVisCardioPerfusion® wurden ebenfalls die als DICOM-Dateien auf CD gebrannten 37 Perfusions-MRT-Datensätze importiert. Nach dem Öffnen eines Datensatzes wurde dieser stets nach folgendem Protokoll ausgewertet:

2.5.3.1. Datenvorverarbeitung

Durch manuelles Markieren des auszuwertenden Bereichs im Perfusions-MRT-Bild, dem sogenannten „Cropping“, wurde der zu bearbeitende Datensatz verkleinert (Abb. 6). Anschließend wurde dieser Bereich des Perfusions-MRT-Datensatzes der zuvor beschriebenen automatischen Bewegungskorrektur durch die Software MeVisCardioPerfusion® unterzogen (siehe Kap. 2.5.1.1.). Bei 12 der 37 Perfusions-MRT-Datensätze wurde zusätzlich die manuelle Bewegungskorrektur durchgeführt (Abb. 7), da die Anwendung der automatischen Bewegungskorrektur aufgrund von Nicht-Auswertbarkeit zu einem Ausschluss der Datensätze aus der Studie geführt hätte.

2.5.3.2. Markieren der Myokardkontur

Die bewegungskorrigierten Datensätze wurden anschließend mit dem Modul First Pass Perfusion der Software MeVisCardioPerfusion® erneut geöffnet. Per Hand wurden pro Schicht in ein Bild der Sequenz eine endokardiale und eine epikardiale Myokardkontur eingezeichnet. Dafür wurde auch hier ein Bild ausgewählt, bei dem das Kontrastmittel das Lumen des linken Ventrikels kontrastiert, so dass die endokardiale Kontur deutlich sichtbar war. Die Myokardkontur wurde so eingezeichnet, dass keine Pixel aus dem Ventrikellumen oder dem Perikard eingeschlossen wurden (Abb. 8). Weiterhin wurde der Startpunkt des anterobasalen Segments nach der Einteilung der AHA in einer Schicht der 3 Kurzachsenschnitte manuell durch den Auswerter markiert. Anhand einer gemittelten Kurve aus allen Segmenten konnten im nächsten Bearbeitungsschritt falsch getriggerte Bilder von einem anderen Zeitpunkt im Herzzyklus aus der Sequenz entfernt werden. Auch Start und Endpunkt der Sequenz sowie der Zeitpunkt des Beginns der Steigung konnten falls notwendig manuell festgelegt werden (Abb. 9).

2.5.3.3. Myokardsegmentierung

Die Segmentierung des Myokards wurde nach der Einteilung der AHA vorgenommen, wofür zuvor der Startpunkt des anterobasalen Segments manuell durch den Auswerter markiert wurde. Danach wurden durch die Software basale und mittventrikuläre Schicht automatisch in jeweils sechs Segmente unterteilt, die apikale Schicht in vier.

2.5.3.4. Berechnung der Perfusionsparameter

Die Ermittlung der Perfusionsparameter wurde im zuvor beschriebenen Modus „Difference“ durchgeführt (2.5.1.2.). Die Ergebnisse für die ermittelten Parameter wurden automatisch durch die Software als xls-Dateien gespeichert, ebenso wie die von der Software erstellten Screenshots von den Parametermaps, SIT-Kurven und Bulls-Eye-Plots im jpeg-Format. Für die Berechnung des MPRI wurde das Programmmodul Stress-Rest-Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® genutzt. Dazu wurden die bereits im First Pass Perfusion-Modul bearbeiteten Datensätze erneut mit dem Stress-Rest-Vergleich-Modul geöffnet. Zusätzlich zur endo- und

epikardialen Myokardmarkierung wurde eine ROI im Bloodpool des Ventrikellumens jeweils für Ruhe- und Stressmessung manuell markiert (Abb. 11) und die Slope dieser ROI durch die Software MeVisCardioPerfusion® mit einem linearen Fit berechnet. Anschließend wurde der MPRI eines Myokardsegments wie zuvor beschrieben durch die Software berechnet. Auch im Stress/Rest-Vergleich-Modul wurden die berechneten Parameter automatisch als xls-Dateien gespeichert und Bulls-Eye-Plots und SIT-Kurven im jpeg-Format erstellt.

2.6. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Im Anschluss an die Erhebung der Perfusionsparameter mit den beiden Computerprogrammen wurden diese tabellarisch in eine elektronische Datenbank aufgenommen und statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Computerprogrammen Excel® 2007 der Firma Microsoft und mit der Software Statistica® der Firma Statsoft (Europe) GmbH.

2.6.1. Deskriptive Statistik

Für die Ergebnisse der Perfusionsparameter TTP, Max SI und Slope der 6 semiquantitativen Auswertungen wurden pro Auswertung deskriptive statistische Daten erhoben:

2.6.1.1. Mittelwert

Der Mittelwert (MW), auch arithmetisches Mittel genannt, dient dazu die Messwerte der einzelnen Segmente in einem Messwert zu konzentrieren und somit eine Übersicht über die einzelnen Messungen zu geben. Er wird berechnet, indem man die einzelnen Messwerte addiert und anschließend durch die Anzahl der addierten Messwerte teilt:

$$MW = 1/n \sum_{i=1;n} x_i = 1/n (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n)$$

Formel 9

2.6.1.2. Minimum und Maximum

Minimum (Min) und Maximum (Max) zeigen die Extremwerte einer Auswertung auf.

2.6.1.3. Standardabweichung

Die Standardabweichung (SD) ist ein Maß für die Streuung der gemessenen Werte um ihren Mittelwert. Sie wird berechnet, indem man die Abstände der Messwerte vom Mittelwert quadriert, addiert, durch die Anzahl der Messwerte teilt und anschließend aus diesem Ergebnis die Quadratwurzel zieht. Die 2-fache Standardabweichung (2SD) ist definiert als die SD multipliziert mit 2.

$$SD = \sqrt{(\sum(x_i - \mu)^2 / (n-1))}$$

Formel 10

Bei normalverteilten Messwerten liegen 68,3% der ermittelten Werte im Bereich MW \pm SD und 95,4% im Bereich MW \pm 2SD.

2.6.1.4. Mittlere Differenz

Die Mittlere Differenz (MD) ist ein Maß für den Unterschied zwischen zwei Mittelwerten.

2.6.2. Signifikanztest

Als Signifikanztest wurde ein Student-T-Test für gepaarte Stichproben mit der Datenanalysen-Software Statistica® der Firma Statsoft (Europe) GmbH durchgeführt. Dieser Test testet die Null-Hypothese (H_0), dass die beiden Erwartungswerte der zugrunde liegenden normalverteilten Grundgesamtheiten gleich sind. Für diese Arbeit bedeutete dies, dass die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Auswertungen nur Stichprobenfehler sind und dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Auswertungen besteht.

H_0 : Zwischen beiden Auswertungen besteht kein signifikanter Unterschied.

H_1 : Zwischen beiden Auswertungen besteht ein signifikanter Unterschied.

Der T-Test berechnet eine Prüfgröße, deren Verteilung unter H_0 der T-Verteilung entspricht. Anhand dieser Verteilung können für gegebene Werte der Prüfgröße sogenannte p-Werte berechnet werden, die angeben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Prüfgröße unter H_0 einen mindestens so extremen Wert annehmen würde. Der p-Wert gibt an, wie extrem der gefundene Wert der Teststatistik ist. Je kleiner der p-Wert, umso eher sollte die Nullhypothese verworfen werden. In dieser Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt, das heißt, dass bei einem p größer als 0,05 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von beiden Auswertungen vorliegt.

2.6.3. Bland-Altman-Diagramme

Zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung und zur Ermittlung eines systematischen Fehlers zwischen den unterschiedlichen Auswertungen wurden mit der Software Microsoft Office Excel® Bland-Altman-Diagramme erstellt. Bei dieser Methode wird auf der Abszisse der Mittelwert beider Messungen aufgetragen und auf der Ordinate die Differenz beider Messungen. Der Mittelwert aller Messungen wird als horizontale Gerade in das Diagramm eingezeichnet, ebenso der Mittelwert plus und minus der 1,96fachen Standardabweichung, also die 95%-Konfidenzintervalle. Optisch lässt sich dann an den Diagrammen erkennen, wie hoch die Mittlere Differenz und wie groß die Schwankungsbreite zwischen zwei Auswertungen ist. Zudem lässt sich erkennen, ob die Differenzen zwischen den einzelnen Ergebnissen von der Höhe des Mittelwerts abhängig sind. Es können systematische Abweichungen zwischen 2 Auswertungen erkannt werden, das heißt, ob bei einer Auswertung prinzipiell größere bzw. kleinere Werte als bei der anderen ermittelt wurden [11].

2.6.4. Schätzende Statistik

2.6.4.1. Sensitivität und Spezifität, PPV und NPV

In dieser Arbeit erfolgte die Erhebung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität der myokardialen Perfusions-MRT zur Detektion einer KHK sowie die Bestimmung des positiven und negativen prädiktiven Werts.

Die Sensitivität ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test bei Vorhandensein einer Erkrankung positiv ausfällt. Sie berechnet das Verhältnis von mit dem Test richtig als krank klassifizierten zu den wirklich kranken.

$$\text{Sensitivität} = \text{Richtig positive} / (\text{Richtig positive} + \text{Falsch negative}) \quad \text{Formel 11}$$

Die Spezifität ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test bei Fehlen der Erkrankung negativ ausfällt. Sie berechnet das Verhältnis von mit dem Test richtig als gesund klassifizierten zu den wirklich gesunden.

$$\text{Spezifität} = \text{Richtig negative} / (\text{Richtig negative} + \text{Falsch positive}) \quad \text{Formel 12}$$

Der positive prädiktive Wert (PPV) ermöglicht in Abhängigkeit von der Prävalenz einer Erkrankung eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Krankheit vorliegt, wenn ein durchgeführter Test zur Erkennung der Krankheit positiv ist. Er berechnet das Verhältnis von richtig-positiven Testergebnissen zu insgesamt positiven Testergebnissen.

$$\text{PPV} = \text{Richtig positive Ergebnisse} / (\text{Richtig} + \text{Falsch positive Ergebnisse}) \quad \text{Formel 13}$$

Der negative prädiktive Wert (NPV) ermöglicht in Abhängigkeit von der Prävalenz einer Erkrankung eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Krankheit tatsächlich nicht vorliegt, wenn ein durchgeführter Test zur Erkennung der Krankheit negativ ist. Er berechnet das Verhältnis von richtig-negativen Testergebnissen zu insgesamt negativen Testergebnissen.

$$\text{NPV} = \text{Richtig negative Ergebnisse} / (\text{Richtig} + \text{Falsch negative Ergebnisse}) \quad \text{Formel 14}$$

2.7. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®

Zu Beginn dieser Pilotstudie wurde eine Beta-Version von MeVisCardioPerfusion® getestet und in Zusammenarbeit mit dem Softwarehersteller MeVis-Research (Bremen) wurden Verbesserungen für den Gebrauch im klinischen Alltag an der Software realisiert.

Zur Testung der Software wurden 5 Probedatensätze semiquantitativ ausgewertet. Die bei den einzelnen Auswertungen aufgetretenen Probleme im Arbeitsablauf der Software wurden dokumentiert. Zudem wurden die drei Module Datenvorverarbeitung, First Pass Perfusion und Stress/Rest-Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® auf korrekte Funktionalität überprüft. Die bei den Probeauswertungen aufgetretenen Probleme im Arbeitsablauf und bei der Funktionalität der Software wurden anschließend mit den Mitarbeitern des Softwareherstellers MeVis Research (Bremen) diskutiert und von diesen verbessert.

Berücksichtigte Probleme im Arbeitsablauf und in der Funktionalität der Software MeVisCardioPerfusion® waren Programmabstürze, Verzögerungen durch Rechenzeiten über 2 Minuten Dauer, fehlerhafter Datenimport durch die Software, eine mangelhafte Bewegungskorrektur, die zum Ausschluss des betroffenen Datensatzes aus der Studie führte, fehlerhaft berechnete Myokardkurven, fehlerhafte Signalintensitätszeit-Vorschaukurven und eine falsche Berechnung des myokardialen Perfusionsreserveindex.

Der nach der Testung und Implementierung vorliegende Prototyp der Software MeVisCardioPerfusion®, der für die semiquantitativen Auswertungen in dieser Arbeit verwendet wurde, wird im Kapitel 2.5.1 vorgestellt.

2.8. Vergleich der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

Zum Vergleich der beiden Computerprogramme standen die Ergebnisse folgender semiquantitativer Perfusions-MRT-Datensatz-Auswertungen zur Verfügung: Zwei Auswertungen von Observer1 (Obs 1) und eine Auswertung von Observer2 (Obs 2), sowohl mit der Software MeVisCardioPerfusion® als auch mit der Software ARGUS®. Die für den Vergleich verwendeten Perfusionsparameter waren TTP, Max SI und Slope. Für jedes semiquantitativ ausgewertete Myokardsegment (n=592) wurde der Mittelwert aus den drei Auswertungen erhoben. Aus diesen Mittelwerten wurden die deskriptiven statistischen Werte Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) ermittelt. Es wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt, um zu überprüfen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der

Auswertungen mit beiden Programmen bestehen. Für die graphische Darstellung des Vergleichs zwischen beiden Programmen wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt. Die Mittlere Differenz und die 2-fache Standardabweichung wurden für die Mittelwerte aus den drei Auswertungen für die Parameter TTP, Max SI und Slope mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® erhoben.

2.9. Intra- und Interobservervariabilität

Für die Überprüfung der Intraobservervariabilität wurden die Ergebnisse der mit beiden Computerprogrammen ermittelten Perfusionsparameter TTP, Max SI und Slope verwendet. Für jeden der Parameter wurden deskriptive statistische Daten von jeweils der ersten und der zweiten Auswertung durch Observer1 erhoben, jeweils für alle Messungen gemeinsam, sowie für die Messungen unter Ruhe- und Stressbedingungen einzeln. Weiterhin wurde der T-Test für gepaarte Stichproben mit jeweils erster und zweiter Auswertung durch Observer1 durchgeführt und zur graphischen Darstellung wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt.

Für die Ermittlung der Interobservervariabilität wurde gleichermaßen verfahren wie bei der Intraobservervariabilität. Es wurde jeweils die erste Auswertung von Observer1 mit der Auswertung von Observer2 verglichen.

2.10. Myokardialer Perfusionsreserveindex

Der myokardiale Perfusionsreserveindex wurde in 224 Segmenten gemessen. Aus den Ergebnissen für den MPRI der 224 Segmente wurden die deskriptiven statistischen Daten MW, Min, Max und 2SD für die semiquantitativen Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® erhoben. Es erfolgte die Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität zur Detektion koronarangiographisch kranker und gesunder Segmente durch Erhebung des MPRI. Hierfür standen Datensätze von 14 Patienten zur Verfügung, bei denen jeweils eine Messung unter Ruhe- und eine Messung unter Stressbedingungen durchgeführt worden war. Der MPRI wurde aus insgesamt 224 Segmenten erhoben. Als koronarangiographisch krank galt ein Segment, dass von einer Koronararterie versorgt wurde, deren Längsdurchmesser über 75% eingengt war. Die Zuordnung der Koronararterien zu ihren Versorgungsgebieten erfolgte durch einen erfahrenen Kardiologen (PD Dr. med. P. Alter). Dieser wertete 159 Segmente als koronarangiographisch gesund (negativer

Koronarangiographiebefund) und 65 Segmente als koronarangiographisch krank (positiver Koronarangiographiebefund mit Stenosegraden $>75\%$). Als Grenzwert zur Unterscheidung von gesunden und kranken Segmenten mit der myokardialen Perfusions-MRT wurde der von Al Saadi et al. [2] beschriebenen MPRI-Wert von 1,5 festgelegt.

2.11. Spuleneinfluss

Für die Darstellung des Spuleneinflusses auf die verschiedenen Segmente einer Schicht wurden die Ergebnisse der Slope aus 240 Segmenten von 15 Perfusions-MRT-Datensätzen verwendet, bei denen eine Koronare Herzkrankheit koronarangiographisch ausgeschlossen worden war und bei denen eine Perfusions-MRT-Messung unter Ruhebedingungen durchgeführt worden war. Es wurden die Mittelwerte der Slope pro Myokardsegment gemittelt aus den Ergebnissen der drei Myokardschichten, und Minimum, Maximum und 2-fache Standardabweichung erhoben. Mit der Software Statistica® erstellte Box-Plots veranschaulichen graphisch den Unterschied des Spuleneinfluss auf die Ergebnisse der Auswertungen mit beiden Computerprogrammen.

3. Ergebnisse

Im diesem Kapitel werden die durch die Software-Testung und Implementierung während der Datenauswertung entstandenen Veränderungen an der Software MeVisCardioPerfusion® präsentiert. Es folgt die Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® und die Darstellung der Ergebnisse der Intra- und Interobservervariabilität der beiden Auswertungsprogramme. Weiterhin werden die Ergebnisse für den MPRI und für den Einfluss der Spule auf die gemessenen Parameter aufgeführt.

3.1. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®

Zu Beginn dieser Arbeit wurden Beta-Versionen von MeVisCardioPerfusion® getestet und in Zusammenarbeit mit dem Softwarehersteller MeVis-Research (Bremen) für den Gebrauch im klinischen Alltag an dieser verbessert.

Bei der Auswertung von 5 Probe-Perfusions-MRT-Datensätzen traten die in Tab. 1 zusammengefassten Probleme auf. Diese wurden mit dem Software Hersteller MeVis Research (Bremen) diskutiert und durch Erstellen neuer Versionen behoben.

Die Version v3.1 des Prototypen MeVisCardioPerfusion® stürzte während der Verwendung aller drei Module sporadisch ab. Im Modul Datenvorverarbeitung traten Programmabstürze bei einer der 5 Probeauswertungen auf. Im Modul First Pass Perfusion stürzte die Software bei 4 der 5 Probeauswertungen beim Markieren der Myokardkonturen ab. Im Modul Stress/Rest-Vergleich bei 2 der 5 Auswertungen. Bei den Versionen v3.3 und v3.4 traten keine Probleme im Arbeitsablauf durch Programmabstürze mehr auf.

Verzögerungen durch Rechenprozesse über 2 Minuten traten beim Start der Software und während der Berechnung der Perfusionsparameter durch die Software bei den Versionen v3.1 und v3.3 auf. Version v3.4 arbeitete wesentlich performanter.

Tab. 1: Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®

Probleme	Häufigkeit/Dauer		
	v3.1	v3.3	v3.4
Abstürze			
a. Datenvorverarbeitung	1/5	0/5	0/5
b. First Pass Perfusion	4/5	0/5	0/5
c. Stress/Rest-Vergleich	2/5	0/5	0/5
Verzögerungen durch lange Rechenzeiten			
a. Programmstart	2min	5min	<10 s
b. Berechnung der Perfusionsparameter	5min	2min	<30 s
Fehlerhafter Datenimport: Beim Importieren werden zu anderen Datensätzen zugehörige Myokardkonturen importiert.	ja	nein	nein
Mangelhafte Bewegungskorrektur: nach automatischer Bewegungskorrektur weiterhin starke Bewegungsartefakte, so dass Datensätze nicht auswertbar sind.	2/5	nein	nein
Verwechslung von epi- und endokardialer Myokardkontur durch die Software	ja	ja	nein
Fehlende Berechnung der SIT-Vorschaukurven	ja	ja	nein
Rechenfehler bei der MPRI-Berechnung mit Vertauschung von Zähler und Nenner	ja	ja	nein

Probleme bei der semiquantitativen Auswertung der Perfusions-MRT-Datensätze mit den Versionen v3.1, v3.3 und v3.4 des Prototypen MeVisCardioPerfusion®.

Beim Importieren der Datensätze wurden von der Version v3.1 beim Öffnen eines Datensatzes Myokardkonturen geladen, die zu einem anderen Datensatz gehörten, oder bereits eingezeichnete Konturen wurden nicht geladen. Dieses Problem wurde bei den Folgeversionen behoben.

Die automatische Bewegungskorrektur war bei der Version v3.1 nicht ausreichend: Trotz durchgeführter Bewegungskorrektur konnten die Datensätze im Modul First Pass

Perfusion nicht ausgewertet werden. Dieses Problem fiel bei den Folgeversionen durch Hinzufügen der Funktion einer manuellen Bewegungskorrektur weg.

Probleme beim Einzeichnen der Myokardkonturen traten bei den ersten beiden Versionen auf. In Datensätzen mit schmalen Myokardarealen konnte die Software epi- und endokardiale Konturen nicht korrekt detektieren, so dass die Myokardmarkierung und weitere semiquantitative Auswertung des Datensatzes nicht möglich waren. Auch die Signalintensitätszeit-Vorschaukurven waren bei den ersten beiden Versionen unvollständig, und ließen sich nicht manuell bearbeiten, so dass Start- und Endpunkt, Maximum und Beginn der Kontrastmittelanflutung im Myokard nicht vom Auswerter selbst bestimmt werden konnten. Zu einer fehlerhaften Berechnung des myokardialen Perfusionsreserveindex kam es durch Vertauschen des Nenners und Zählers. Der Parameter Slope der Perfusions-MRT-Messung unter Ruhebedingungen wurde fälschlicherweise durch den unter Stressbedingungen geteilt. Diese Probleme wurden in der finalen Version v3.4 gelöst.

Zusätzlich zu den Verbesserungen im Arbeitsablauf und in der Funktionalität der Software wurden während der Testphase weitere Programmfunktionen durch die Mitarbeiter von MeVis Research (Bremen) zur Software hinzugefügt (Tab. 2).

Tab. 2: Zusätzlich implementierte Softwarefunktionen als Ergebnis der Beta-Testung von MeVisCardioPerfusion®

Modul	Implementierte Funktionen
Datenvorverarbeitung	<ul style="list-style-type: none"> • Manuelle Bewegungskorrektur (MCM)
First Pass Perfusion	<ul style="list-style-type: none"> • Manuelle Bearbeitung der SIT-Kurve • Manuell einstellbare Kurvenglättung
Stress/Rest Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Anzeige der Perfusionsparameter im Bloodpool des linken Ventrikels in Parametertabellen • Manuell einstellbare Kurvenglättung

3.2. Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

Der Vergleich der mit beiden Computerprogrammen ermittelten Ergebnisse für die semiquantitativen Perfusionsparameter TTP, Max SI und Slope erfolgte anhand der Erhebung deskriptiver statistischer Daten und mittels Erstellung von Bland-Altman Diagrammen.

Tab. 3: Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

Vergleich MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®							
		TTP [sec]		Max SI [SI]		Slope [SI/min]	
		MeVis	ARGUS	MeVis	ARGUS	MeVis	ARGUS
Alle Messungen (n=592)	MW	13,16	11,96	45,28	47,22	4,07	5,06
	+/-2SD	4,57	3,98	20,68	20,91	2,76	3,14
	p-Wert	0,08		0,11		0,09	
Ruhemessungen (n=368)	MW	14,54	13,11	39,38	41,86	3,04	3,95
	+/-2SD	4,42	3,94	15,08	16,91	1,82	2,20
	p-Wert	0,10		0,05		0,06	
Stressmessungen (n=224)	MW	11,00	10,15	54,56	55,65	5,71	6,83
	+/-2SD	3,94	3,33	24,57	23,67	3,20	3,57
	p-Wert	0,11		0,13		0,08	

Mittelwerte (MW, pro Segment aus 3 Auswertungen gemittelt), 2-fache Standardabweichung (2SD) und p-Wert der Parameter TTP, Max SI und Slope für die Ergebnisse aller Messungen, der Ruhe- und der Stressmessungen, ermittelt mit den Programmen MeVisCardioPerfusion® (MeVis®) und ARGUS®.

In Tab. 3 sind Mittelwerte und Standardabweichungen der mit der Software MeVisCardioPerfusion® und mit der Software ARGUS® erhobenen Ergebnisse für TTP, Max SI und Slope aus allen Messungen zusammen und aus Ruhe- und Stressmessungen einzeln zusammengefasst. Mit MeVisCardioPerfusion® wurden für die TTP größere Mittelwerte bestimmt als mit ARGUS®, die Mittelwerte von Max SI und Slope waren hingegen bei den Auswertungen mit ARGUS® größer. Diese Unterschiede zwischen den Mittelwerten waren nicht statistisch signifikant, der p-Wert war stets größer 0,05. Die Standardabweichung vom Mittelwert wurde bestimmt. Es zeigte sich,

dass bei den Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® bei den Ruhemessungen und bei Ruhe- und Stressmessungen zusammengefasst kleinere Standardabweichungen als bei der Software ARGUS® auftraten. Bei den Stressmessungen waren die Standardabweichungen bei den Auswertungen mit der Software ARGUS® geringer.

Tab. 4: Vergleich der Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

		MD (MeVis-ARGUS)		2SD	
		absolut	% vom MW	absolut	% vom MW
TTP [sec]	Alle Messungen (n=592)	1,20	9,55	5,88	46,82
	Ruhemessungen (n=368)	1,43	10,34	6,30	45,57
	Stressmessungen (n=224)	0,85	8,04	5,10	48,23
Max SI [SI]	Alle Messungen (n=592)	-1,94	4,19	18,82	40,69
	Ruhemessungen (n=368)	-2,48	6,11	16,48	40,57
	Stressmessungen (n=224)	-1,10	2,00	21,92	39,78
Slope [SI/sec]	Alle Messungen (n=592)	-0,99	21,69	2,82	61,77
	Ruhemessungen (n=368)	-0,91	26,04	2,54	72,68
	Stressmessungen (n=224)	-1,12	17,86	3,19	50,88

Mittlere Differenz (MD, MeVis® minus ARGUS®) und 2-fache Standardabweichung (2SD) absolut und in Prozent (%) vom Mittelwert der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® (MeVis®) und ARGUS® für die Perfusionsparameter TTP, Max SI und Slope.

Zum Vergleich der Auswertungen beider Programme wurden Bland-Altman Diagramme erstellt. Die Ergebnisse der Mittleren Differenz zwischen den Mittelwerten der Auswertungen mit beiden Programmen und die 2-fache Standardabweichung der Diagramme sind in Tab. 4 als Absolutwerte und in Prozent vom Mittelwert zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden unterteilt in a) Alle Messungen, b) Ruhemessungen, c) Stressmessungen. Ein Unterschied zwischen den Ergebnissen der Ruhe- oder der Stressmessungen lässt sich nicht erkennen. Die Mittlere Differenz zwischen den Ergebnissen der Auswertungen mit beiden Computerprogrammen betrug in Prozent vom Mittelwert für die Max SI Werte zwischen 2%-6%, für die TTP zwischen 8%-10% und für die Slope die größten Werte mit 17%-26%. Auch die 2-fache Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert war am größten zwischen den Ergebnissen für die Slope mit 50%-70%. Für Max SI und TTP betrug die 2-fache

Standardabweichung zwischen 45% und 50%. Sie war somit kleiner als die Hälfte des Mittelwerts. Die Absolutwerte zeigen, dass die Größe der TTP von MeVisCardioPerfusion® im Vergleich zu ARGUS® überschätzt wird, die Größen von Max SI und Slope werden durch MeVisCardioPerfusion® unterschätzt.

In Abb. 12 sind die Ergebnisse für die TTP der Auswertungen mit beiden Programmen in einem Bland-Altman-Diagramm gegenübergestellt. Es zeigen sich zufällige Schwankungen um die mittlere Differenz zwischen beiden Auswertungen, systematische Abweichungen liegen nicht vor. Mit zunehmender Größe des Mittelwerts vergrößern sich die Differenzen zwischen den Mittelwerten der Auswertungen mit beiden Programmen, was sich an der Keilform der Datenpunktanordnung erkennen lässt. Für die TTP wurden mit der Software MeVisCardioPerfusion® größere Werte als mit der Software ARGUS® ermittelt. Die Mittlere Differenz in Prozent vom Mittelwert beträgt zwischen 8% und 10% vom Mittelwert, die 2-fache Standardabweichung zwischen 45% und 48% vom Mittelwert.

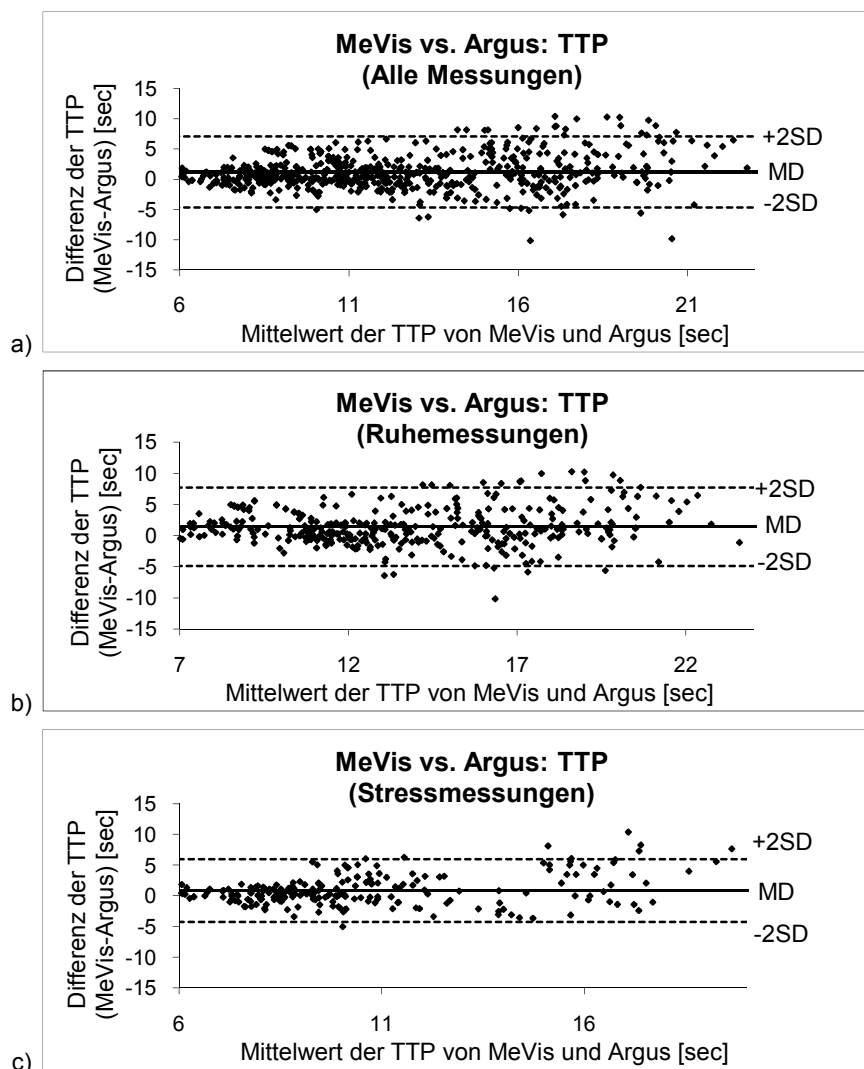


Abb. 12: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® – Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die TTP (sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

In Abb. 13 sind die Ergebnisse für die Max SI der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® in einem Bland-Altman-Diagramm gegenübergestellt. Wie bei der TTP zeigen sich zufällige Schwankungen der Differenzen zwischen beiden Auswertungen um die mittleren Differenz, die sich mit zunehmender Größe des Mittelwerts vergrößern. Für die Max SI wurden mit der Software MeVisCardioPerfusion® kleinere Werte ermittelt als mit der Software ARGUS®. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Mittlere Differenz und die 2-fache Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert sind mit Werten zwischen 2-6%, bzw. 39-40% kleiner als bei der TTP.

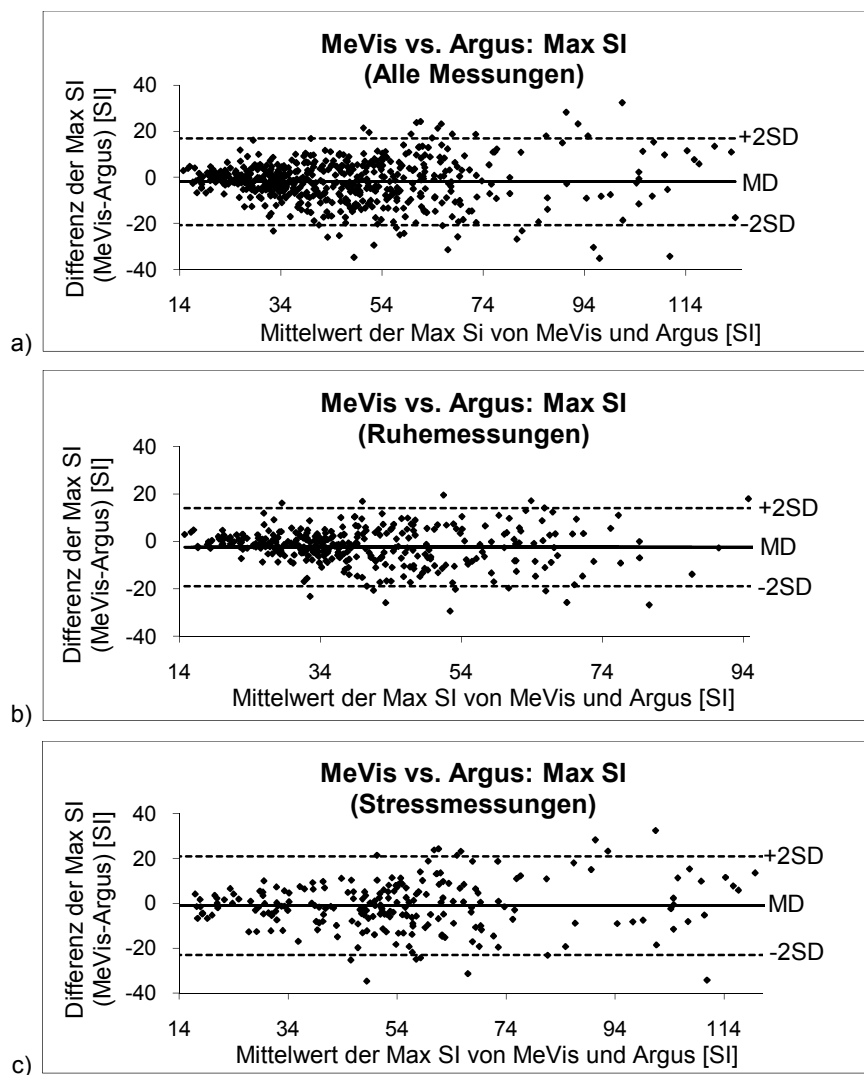


Abb. 13: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® – Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Max SI (SI) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

In Abb. 14 sind die Ergebnisse für die Slope der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® in einem Bland-Altman-Diagramm gegenübergestellt. Es zeigen sich zufällige Schwankungen der Differenzen zwischen beiden Auswertungen um den Wert der Mittleren Differenz, die sich mit zunehmender Größe des Mittelwerts vergrößern. Für die Slope wurden mit der Software MeVisCardioPerfusion® kleinere Werte ermittelt als mit der Software ARGUS®. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Mittlere Differenz und die 2-fache Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert sind mit Werten zwischen 17-27%, bzw. 50-73% größer als bei TTP und Max SI.

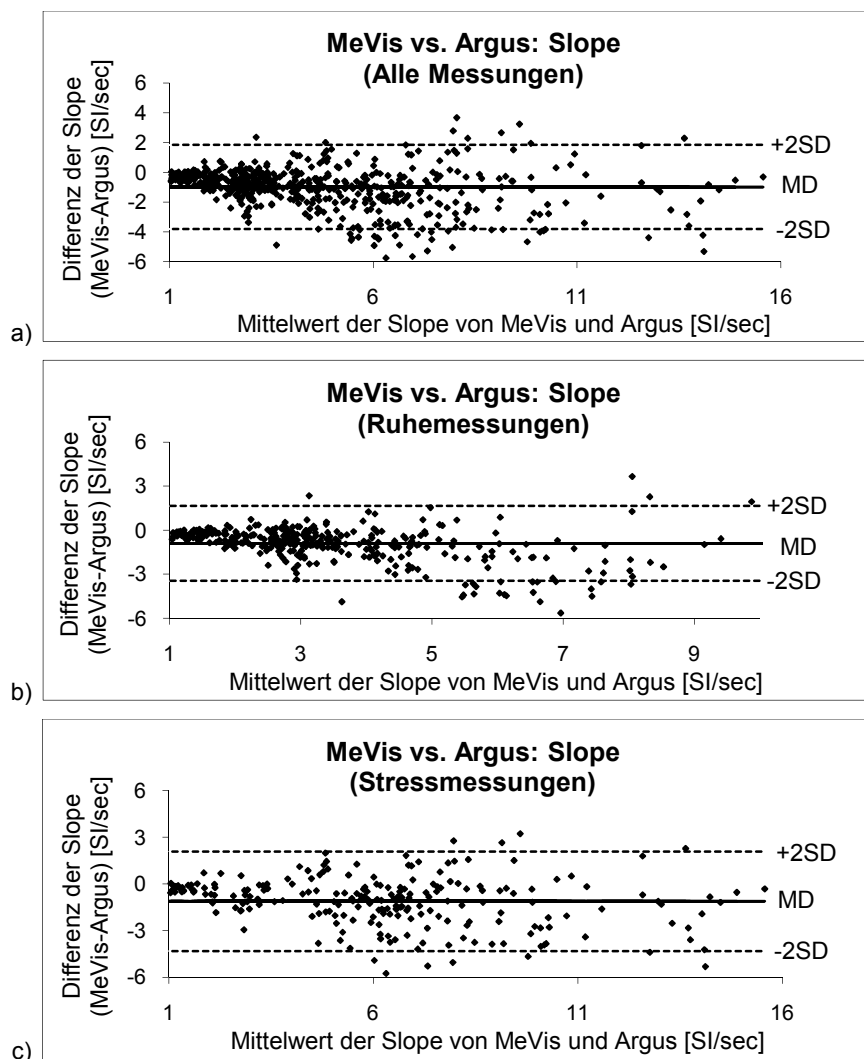


Abb. 14: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® – Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Slope (SI/sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI/sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

3.3. Vergleich der Genauigkeit der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

Zur Überprüfung der Genauigkeit der einzelnen Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® wurde die Erhebung einer Intra- und Interobservervariabilität mittels Bland-Altman-Diagrammen durchgeführt (Abb. 15-17 und Abb. 18-20). Die Intraobservervariabilität wurde für beide Programme durch die Gegenüberstellung der ersten und zweiten Auswertung von Observer 1 ermittelt, die Interobservervariabilität durch die Gegenüberstellung der ersten Auswertung von Observer 1 und der Auswertung von Observer 2. Es wurden die Messwerte von TTP, Max SI und Slope aus insgesamt 592 Segmenten der 37 Perfusions-MRT-Datensätze verwendet. Pro Parameter wurden die Observervariabilitäten für die semiquantitativen Auswertungen aller Messungen zusammen, und für die Auswertungen der Messungen unter Ruhe- bzw. Stressbedingungen einzeln dargestellt.

In Tab. 5 sind die Mittlere Differenz und die 2-fache Standardabweichung vom Mittelwert zwischen zwei Auswertungen für die Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme beider Computerprogramme tabellarisch zusammengefasst.

Bei den Auswertungen der Ergebnisse der Software ARGUS® zeigte sich, dass bei der Intraobservervariabilität aller Messungen und der Ruhemessungen die mittleren Differenzen sowie die 2-fache Standardabweichung kleinere Ergebnisse erbrachten als bei der Interobservervariabilität. Bei den Messungen unter Stressbedingungen hingegen waren diese Werte bei der Interobservervariabilität kleiner.

Bei den Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® war die 2-fache Standardabweichung bei den Ergebnissen der Intraobservervariabilität stets kleiner als bei der Interobservervariabilität. Die mittleren Differenzen waren ebenfalls bei der Intraobservervariabilität kleiner als bei der Interobservervariabilität mit Ausnahme der Ergebnisse der TTP, bei welcher die Interobservervariabilität kleinere Ergebnisse für die mittleren Differenzen erbrachte.

Tab. 5: Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme der Intra- und Interobservervariabilitäten beider Programme

Bland-Altman-Diagramme

		Intraobservervariabilität				Interobservervariabilität			
		MeVisCardioPerfusion®		ARGUS®		MeVisCardioPerfusion®		ARGUS®	
		MD	2SD	MD	2SD	MD	2SD	MD	2SD
		(Ausw.1-Ausw.2)		(Ausw.1-Ausw.2)		(Obs1-Obs2)		(Obs1-Obs2)	
TTP [sec]	Alle Messungen (n=592)	-0,54	7,27	-0,33	8,41	-0,23	7,75	0,57	8,65
	Ruhemessungen (n=368)	-0,68	7,68	0,19	8,49	-0,05	8,07	0,67	9,52
	Stressmessungen (n=224)	-0,32	4,30	-1,21	7,98	-0,68	7,20	0,35	6,50
Max SI [SI]	Alle Messungen (n=592)	-0,13	11,06	0,67	22,11	-0,62	14,25	-1,70	22,63
	Ruhemessungen (n=368)	-0,92	10,74	-1,00	12,17	-1,60	17,91	-2,81	13,68
	Stressmessungen (n=224)	1,17	11,12	3,51	28,72	-1,18	24,30	-1,87	28,07
Slope [SI/sec]	Alle Messungen (n=592)	0,00	1,54	0,07	3,95	-0,01	1,99	-0,28	3,22
	Ruhemessungen (n=368)	-0,10	1,26	-0,12	2,17	-0,14	1,82	-0,22	3,03
	Stressmessungen (n=224)	0,18	1,89	0,94	5,60	0,13	2,16	-0,32	5,53

Mittlere Differenz (MD) der Mittelwerte berechnet aus Auswertung1 minus Auswertung 2 (Ausw.1-Ausw.2) bzw. Observer1 minus Observer2 (Obs1-Obs2) und 2-fache Standardabweichung (2SD) für die Perfusionsparameter TTP, Max SI und Slope ermittelt mit beiden Computerprogrammen.

Im Vergleich mit der Software ARGUS® ergaben sich bei der Software MeVisCardioPerfusion® deutlich kleinere Werte für die 2-fache Standardabweichung, und somit kleinere zufällige Intra- und Interobservervariabilitäten. Bei der Intraobservervariabilität betrug die 2-fache Standardabweichung für die Parameter Max SI und Slope der Software MeVisCardioPerfusion® in etwa die Hälfte von der 2-fachen Standardabweichung der Ergebnisse der Software ARGUS®. Bei der Interobservervariabilität waren die Unterschiede zwischen den Standardabweichungen beider Computerprogramme kleiner, bei MeVisCardioPerfusion® zeigten sich kleinere Schwankungsbreiten als bei ARGUS®. Auch die Ergebnisse der mittleren Differenz waren für die Perfusionsparameter Max SI und Slope bei den Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® kleiner als mit ARGUS®. Die Mittleren Differenzen zwischen den Mittelwerten erhoben für den Parameter TTP entsprachen sich mit beiden Computerprogrammen in etwa.

3.3.1. Bland-Altman-Diagramme der Observervariabilitäten der Software ARGUS®

In den Bland-Altman-Diagrammen sind die Ergebnisse der Intraobservervariabilität für alle Messungen (a), für die Messungen unter Ruhebedingungen (b) und unter Stressbedingungen (c) und die Ergebnisse der Interobservervariabilität (d-f) vergleichend gegenübergestellt.

In den Bland-Altman-Diagrammen zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software ARGUS® zeigten sich zufällige Schwankungen um die Mittlere Differenz zwischen den Mittelwerten beider Auswertungen. Eine systematische Abweichung lag nicht vor. Mit zunehmender Größe der Mittelwerte steigen die Differenzbeträge zwischen den Werten, was sich an der Trompetenform der Diagramme erkennen lässt (Abb. 15-17).

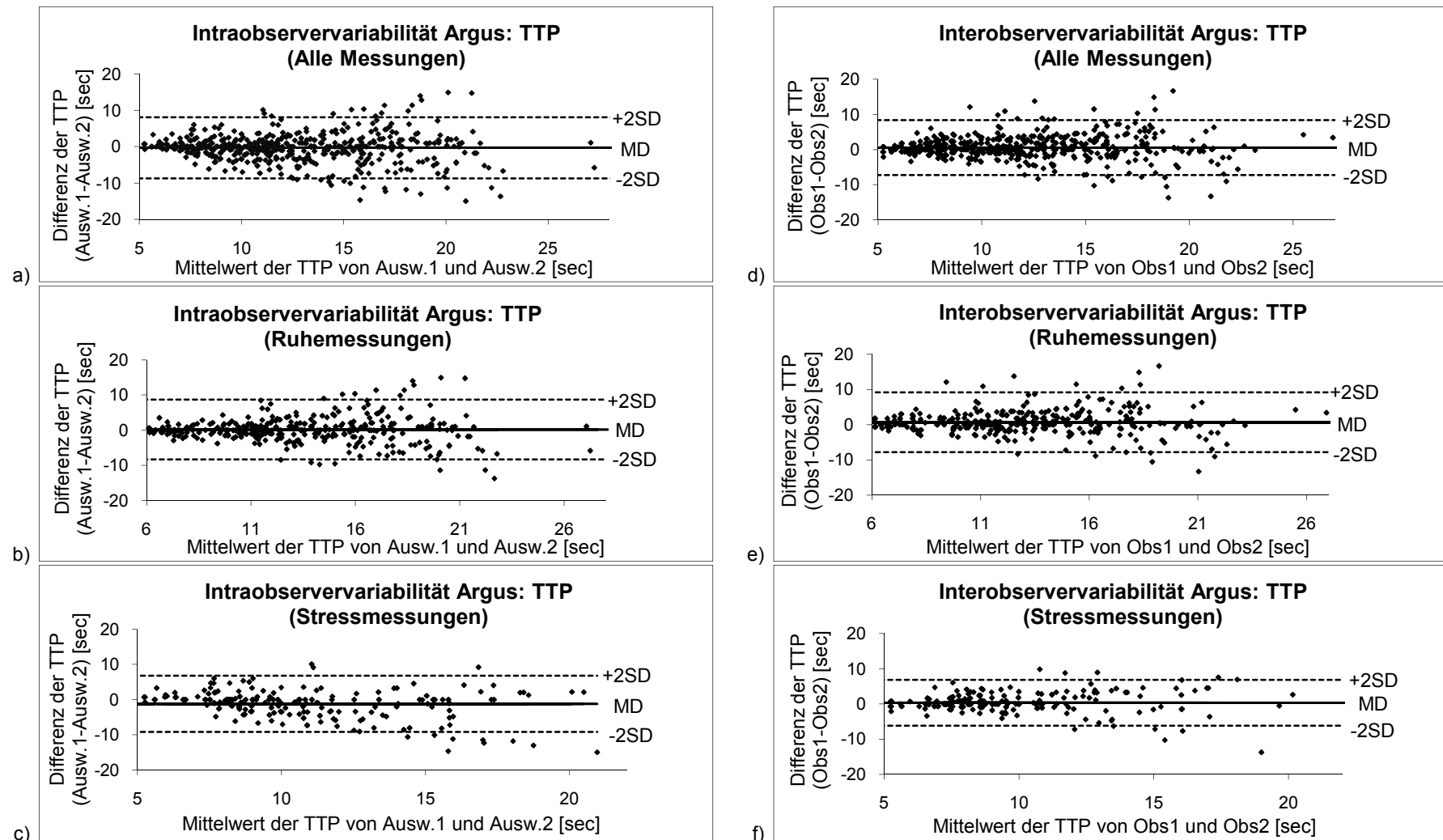


Abb. 15: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software ARGUS®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2). Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die TTP (sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

In Abb.15 sind die Intra- und Interobservervariabilitäten des Perfusionsparameters TTP der Auswertungen mit der Software ARGUS® dargestellt. Bei den Ergebnissen aller Messungen (Abb.15 a) und d)) und bei denen der Ruhemessungen (Abb. 15 b) und e)) waren die Mittlere Differenz und die 2-fache Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert bei der Intraobservervariabilität kleiner als bei der Interobservervariabilität. Bei den Ergebnissen der Stressmessungen (Abb. 15 c) und f)) waren diese Werte bei der Interobservervariabilität kleiner.

Die Intra- und Interobservervariabilitäten des Perfusionsparameters Max SI der Auswertungen mit der Software ARGUS® sind in Abb.16 dargestellt. Wie bei der TTP war bei den Stressmessungen (Abb.16 c) und f)) die Interobservervariabilität kleiner als die Intraobservervariabilität, bei allen Messungen (Abb.16 a) und d)) und bei den Messungen unter Ruhebedingungen (Abb.16 b) und d)) war die Intraobservervariabilität kleiner. Die Ergebnisse der Mittleren Differenz und 2-fachen Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert waren bei der Max SI kleiner als bei der TTP.

Die Intra- und Interobservervariabilitäten der Ergebnisse der Slope erhoben mit der Software ARGUS® sind in Abb. 17 dargestellt. Auch bei diesem Perfusionsparameter zeigten die Ergebnisse der Intraobservervariabilität bei allen Messungen (Abb.17 a)) und bei den Ruhemessungen (Abb.17 b)) kleinere Schwankungsbreiten als die Ergebnisse der Interobservervariabilität (Abb.17 d) und e)). Bei den Stressmessungen hingegen waren die Schwankungsbreiten der Interobservervariabilität (Abb.17 c)) kleiner als die der Intraobservervariabilität (Abb.17 f)). Bei den Ergebnissen der Slope zeigten sich im Vergleich mit den beiden anderen Perfusionsparametern die höchsten mittleren Differenzen und Standardabweichungen relativ zum Mittelwert.

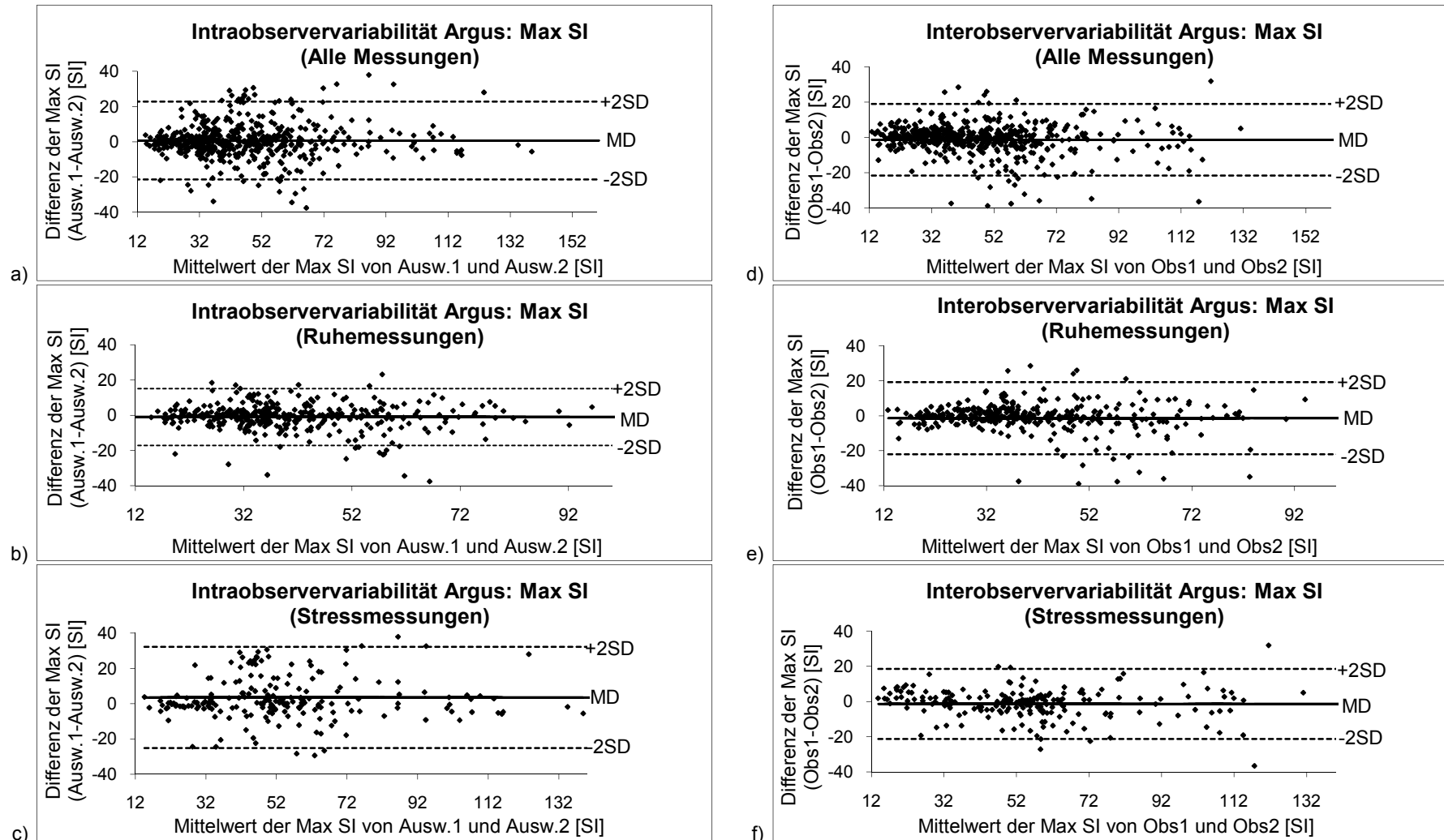


Abb. 16: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software ARGUS®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2). Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Max SI (SI) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

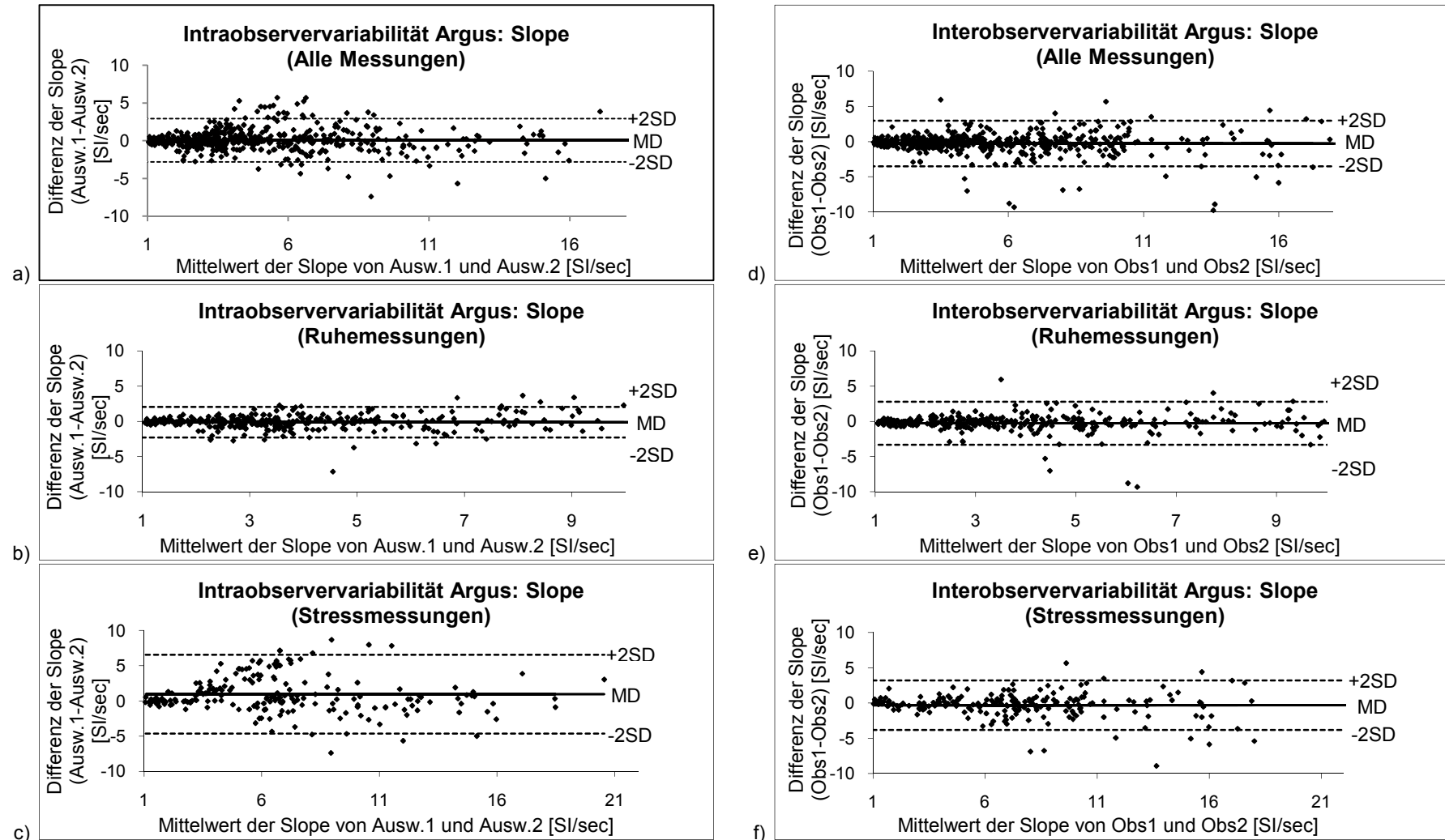


Abb.17: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software ARGUS®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2). –Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Slope (SI/sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI/sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

3.3.2. Bland-Altman-Diagramme der Observervariabilitäten der Software MeVisCardioPerfusion®

In den Bland-Altman-Diagrammen zur graphischen Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software MeVisCardioPerfusion® (Abb. 18-20) zeigten sich wie bei der Software ARGUS® zufällige Schwankungen um die Mittlere Differenz zwischen den Mittelwerten beider Auswertungen. Eine systematische Abweichung lag nicht vor.

Die Intra- und Interobservervariabilität der Ergebnisse des Perfusionsparameters TTP von den Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® sind in Abb.18 in Form von Bland-Altman-Diagrammen dargestellt. Die Intraobservervariabilität war sowohl bei allen Messungen (Abb.18 a)) als auch bei den Messungen unter Ruhe- und Stressbedingungen (Abb.18 b) und c)) kleiner als die Interobservervariabilität (Abb.18 e)-f)). Die 2-fache Standardabweichung betrug bei der Intraobservervariabilität zwischen 39,78% und 53,07%, bei der Interobservervariabilität zwischen 53,30% und 65,53%.

Für die Ergebnisse des Perfusionsparameters Max SI mit der Software MeVisCardioPerfusion® war ebenfalls die Intraobservervariabilität (Abb.19 a)-c)) kleiner als die Interobservervariabilität (Abb. 19 d)-f)). Die prozentuale 2-fache Standardabweichung betrug bei der Intraobservervariabilität zwischen 20,40% und 27,37%, bei der Interobservervariabilität zwischen 31,15% und 44,58% und war somit kleiner als bei den Ergebnissen der TTP.

Für den Perfusionsparameter Slope sind die Observervariabilitäten in Abb. 20 dargestellt. Die Intraobservervariabilität war stets kleiner als die Interobservervariabilität. Mit prozentualen 2-fachen Standardabweichungen zwischen 32,94%-44,40% bei der Intraobservervariabilität (Abb.20 a)-c)) und zwischen 37,53%-61,45% (Abb.20 d)-f)) zeigten sich für die Slope kleinere Schwankungsbreiten als bei der TTP und größere als bei der Max SI.

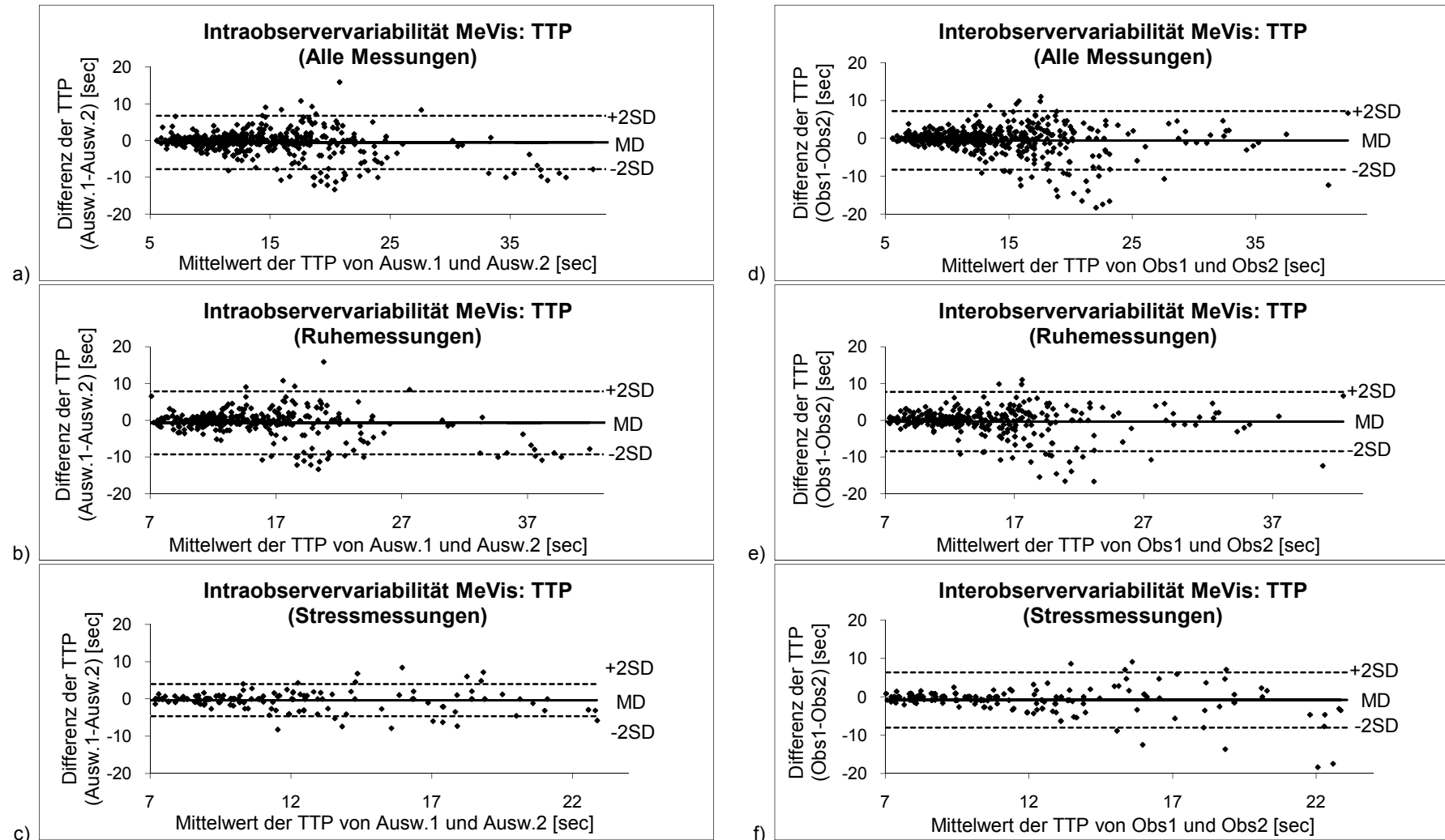


Abb. 18: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software MeVis®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw. von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2) Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die TTP (sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

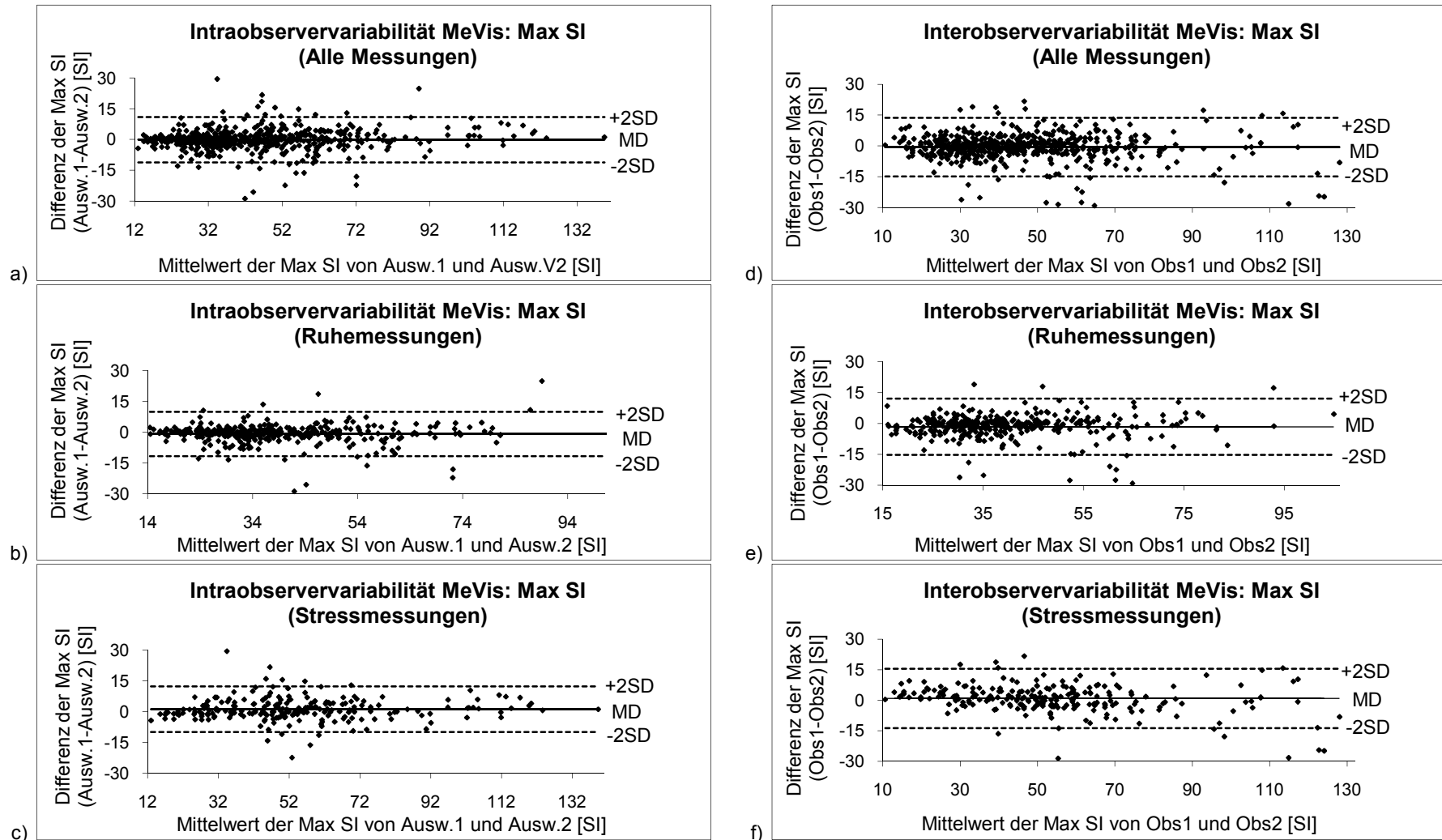


Abb.19: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software MeVis®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2). Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Max SI (SI) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

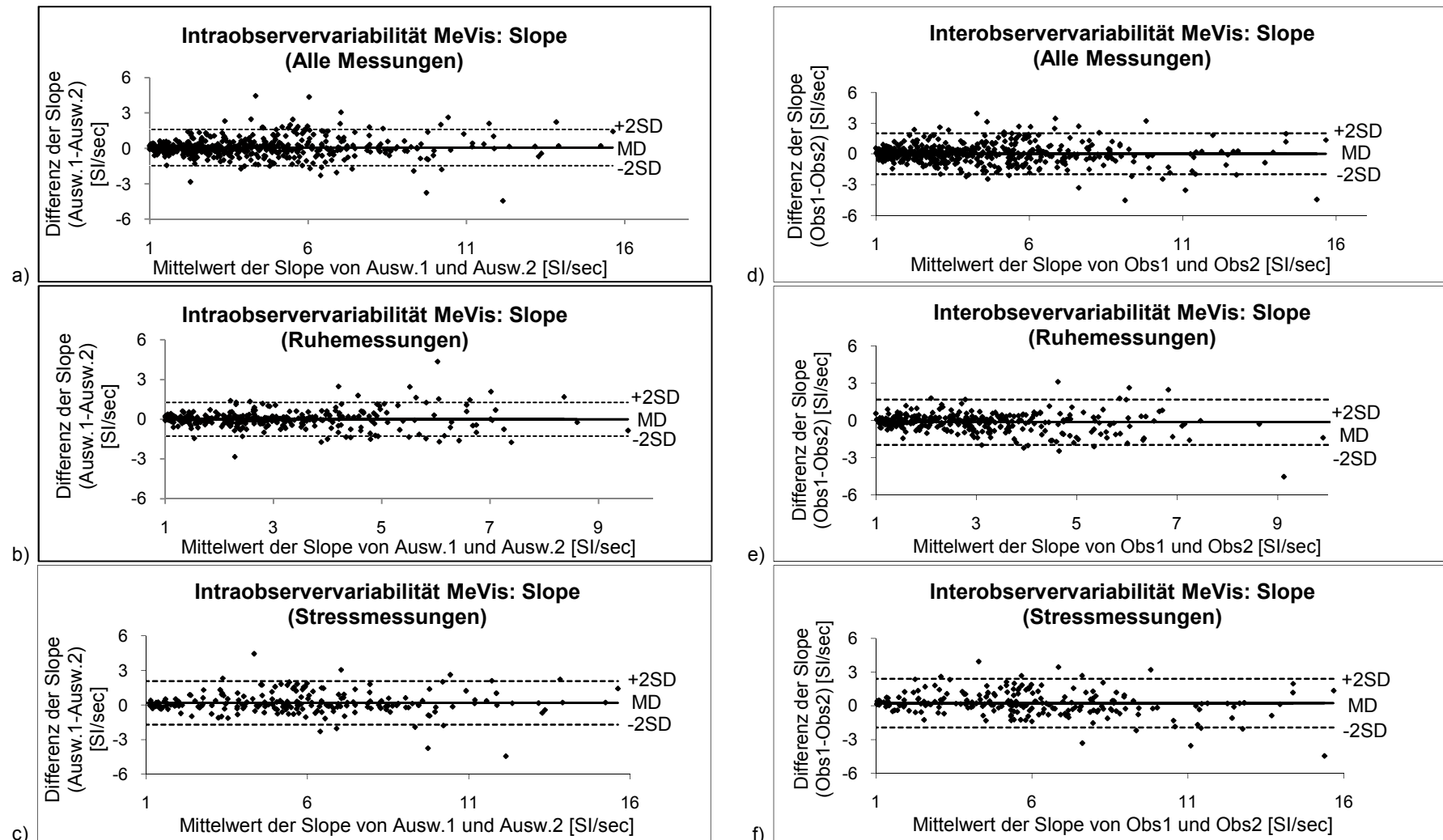


Abb.20: Darstellung der Intraobservervariabilität (a-c) und der Interobservervariabilität (d-f) der Software MeVis®, Vergleich von Auswertung 1 und 2 (Ausw.1&2) durch Observer1 bzw von 2 Auswertungen durch 2 verschiedene Observer (Obs1 und Obs 2). Aufgetragen sind die Differenzen der Ergebnisse für die Slope (SI/sec) zwei sich entsprechender Segmente gegen ihren Mittelwert (SI/sec), die Mittlere Differenz (MD) zwischen zwei Auswertungen und ihre 2-fache Standardabweichung (2SD).

3.4. Myokardialer Perfusionsreserveindex

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse für den myokardialen Perfusionsreserveindex aufgeführt. Es wurden deskriptive Daten erhoben, sowie die Sensitivität, Spezifität, der NPV und der PPV des MPRI in Bezug auf den Referenzstandard Koronarangiographie bestimmt. Ein erfahrener Kardiologe wertete 159 Segmente als koronarangiographisch gesund (negativer Koronarangiographie-Befund) und 65 Segmente als koronarangiographisch krank (positiver Koronarangiographie-Befund).

In Tab. 6 sind deskriptive Daten zum MPRI der Auswertungen mit beiden Programmen aufgeführt. In den 65 Segmenten mit positivem Koronarangiographiebefund war der Mittelwert der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® größer als mit ARGUS®. Der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten war jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Bei den Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® zeigten sich ein kleineres Minimum und Maximum als bei den Auswertungen mit der Software ARGUS®. Die 2-fache Standardabweichung war bei den Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® kleiner als bei denen mit ARGUS®. Die Mittelwerte beider Auswertungen lagen unter dem von Al Saadi et al. beschriebenen Grenzwert für den myokardialen Perfusions-Reserveindex von 1,5 zur Detektion von Koronarstenosen [2]. Die Maxima der Auswertungen beider Programme waren größer als 1,5.

Tab. 6: Deskriptive Daten der Ergebnisse des myokardialen Perfusionsreserveindex der semiquantitativen Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®.

Myokardialer Perfusionsreserveindex						
(n=224)		MW	Min	Max	2SD	p-Wert
Positiver Koronar-angiographie-Befund (n=65 Segmente)	MeVis®	1,22	0,22	2,29	+/-0,66	0,14
	ARGUS®	1,00	0,37	2,48	+/-0,89	
Negativer Koronar-angiographie-Befund (n=159 Segmente)	MeVis®	1,86	1,30	3,62	+/-0,83	0,16
	ARGUS®	1,71	0,72	3,41	+/-0,97	

Mit der Software ARGUS® und MeVisCardioPerfusion® erhobener Mittelwert (MW), Minimum (Min), Maximum (Max), 2-fache Standardabweichung (2SD) und p-Wert des myokardialen Perfusionsreserveindex aus 159 koronarangiographisch gesunden und 65 kranken Segmenten.

In den 159 Segmenten mit negativem Koronarangiographiebefund war der Mittelwert der Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® größer als der der Auswertungen mit der Software ARGUS®. Auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Mit der Software MeVisCardioPerfusion® wurden ein größeres Maximum und Minimum ermittelt. Die 2-fache Standardabweichung war mit der Software ARGUS® größer als mit der Software MeVisCardioPerfusion®. Die Mittelwerte der Auswertungen waren mit beiden Programmen größer als der oben genannte Grenzwert von 1,5. Die ermittelten Minima waren kleiner als 1,5.

In Tab. 7 sind die Sensitivität und Spezifität des myokardialen Perfusionsreserveindex zur Erkennung von koronarangiographisch kranken und gesunden Segmenten sowie PPV und NPV der myokardialen Perfusions-MRT aufgeführt.

Tab. 7: Diagnostische Sensitivität und Spezifität des myokardialen Perfusionsreserveindex im Vergleich mit der Koronarangiographie

n=224	Befund MeVis®		Befund ARGUS®	
	Positiv (MPRI<1,5)	Negativ (MPRI>1,5)	Positiv (MPRI<1,5)	Negativ (MPRI>1,5)
Positiver Koronar- angiographie-Befund (n=65)	59	6	58	7
Negativer Koronar- angiographie-Befund (n=159)	18	141	48	111
	Sensitivität 90,77%	Spezifität 88,68%	Sensitivität 89,23%	Spezifität 69,81%
	PPV 0,76	NPV 0,96	PPV 0,55	NPV 0,94

Absolute Anzahl der positiven und negativen myokardialen Perfusions-MRT-Befunde in Bezug auf den Koronarangiographiebefund und diagnostische Sensitivität und Spezifität in % sowie positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV). Grenzwert zwischen positivem und negativem myokardialen Perfusions-MRT-Befund ist der myokardiale Perfusionsreserveindex (MPRI) von 1,5.

Die Grenze zwischen positivem und negativem myokardialen Perfusions-MRT-Befund erfolgte anhand des myokardialen Perfusionsreserveindex. Als negativer myokardialer Perfusions-MRT-Befund galt eine MPRI-Wert von $\geq 1,5$, als positiver myokardialer

Perfusions-MRT-Befund galt ein MPRI-Wert von $< 1,5$. Der gewählte Grenzwert von 1,5 wurde von Al Saadi et. al beschrieben [2].

Mit der Software MeVisCardioPerfusion[®] wurden 59 Segmente als richtig positiv erkannt, 6 als falsch negativ. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 90,77% zur Erkennung von koronarangiographisch kranken Segmenten. Mit der Software ARGUS[®] wurden 58 Segmente als richtig positiv erkannt, 7 als falsch negativ. Im Vergleich mit der Software MeVisCardioPerfusion[®] wurde ein Segment mehr als falsch negativ erkannt. Die Sensitivität zur Erkennung von koronarangiographisch kranken Segmenten betrug bei der Software ARGUS[®] 89,23%.

Von den 159 Segmenten mit negativem Koronarangiographiebefund (gesunde Segmente) wurden durch die Software MeVisCardioPerfusion[®] 141 als richtig negativ erkannt. 18 Segmente wurden als falsch positiv erkannt. Die Spezifität zur Erkennung koronarangiographisch gesunder Segmente betrug für die Software MeVisCardioPerfusion 88,68%. Bei der Software ARGUS[®] betrug die Spezifität 69,81%. 111 Segmente wurden richtig als negativ erkannt, 48 falsch positiv. Mit der Software MeVisCardioPerfusion[®] wurden insgesamt 30 Segmente weniger als falsch positiv erkannt als mit der Software ARGUS[®].

Der positive prädiktive Wert der Software MeVisCardioPerfusion[®] betrug 0,76. Insgesamt ergab sich mit der Software für 77 Segmente ein positiver Befund, von welchen koronarangiographisch 59 einen positiven Befund zeigten. Die Software ARGUS[®] ermittelte für 106 Segmente einen positiven Befund. Koronarangiographisch lag bei 58 dieser Segmente ein positiver Befund vor. Der positive prädiktive Wert der Software ARGUS[®] betrug somit 0,55. Der negative prädiktive Wert der Software MeVisCardioPerfusion[®] betrug 0,96, der der Software ARGUS[®] 0,94.

3.5. Spuleneinfluss

In Tab. 8 sind deskriptive Daten zur Darstellung des Spuleneinflusses auf die einzelnen Segmente einer Schicht des Myokards aufgeführt.

Tab. 8: Spuleneinfluss auf die einzelnen Segmente einer Schicht

Spuleneinfluss		Segment1	Segment2	Segment3	Segment4	Segment5	Segment6
MeVis® (n=240)	MW	3,22	3,48	2,90	2,64	2,80	3,02
	Min	0,94	0,86	0,82	0,82	0,78	0,78
	Max	8,49	12,89	8,06	7,01	7,01	6,86
	2SD	1,87	2,45	1,73	1,48	1,71	1,59
ARGUS® (n=240)	MW	4,45	4,50	4,33	4,26	4,16	4,00
	Min	1,16	1,20	1,17	1,20	1,19	1,33
	Max	10,91	14,75	10,84	10,57	12,05	9,26
	2SD	2,60	3,19	2,55	2,54	2,52	2,06

Pro Segment wurden gemittelt aus 3 Schichten Mittelwert (MW), Minimum (Min), Maximum (Max) und 2-fache Standardabweichung (2SD) für die Slope der Ruhemessungen von Probanden mit Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit ermittelt.

Bei den Ergebnissen der Slope der Software MeVisCardioPerfusion® lässt sich eine Verringerung des Mittelwertes in den spulernen Segmenten erkennen. (Segmente 3-6). Bei den Ergebnissen der Software ARGUS® wurde dieser Effekt durch die oben beschriebene Spulen-Baseline-Korrektur aufgehoben. In Segment2 zeigten sich sowohl bei der Auswertung mit MeVisCardioPerfusion® als auch mit ARGUS® die größten Maxima und 2-fachen Standardabweichungen.

Unterschiede des Spuleneinfluss auf die Ergebnisse der beiden Programme

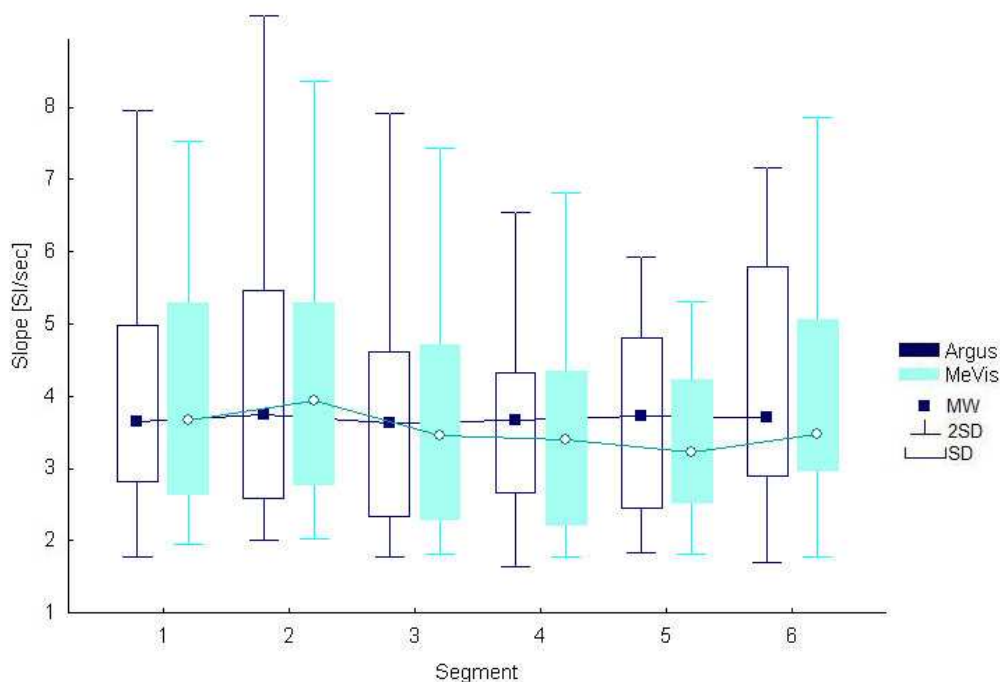


Abb. 21: Graphische Darstellung des Spuleneinflusses auf die 6 Myokardsegmente anhand des Perfusionsparameters Slope ermittelt mit der Software ARGUS® (dunkelblaue Farbkodierung) und mit der MeVisCardioPerfusion® (hellblaue Farbkodierung). Mittelwert (MW), 1-fache (SD) und 2-fache Standardabweichung (2SD) pro Segment gemittelt aus 3 Schichten von den Ruhemessungen der Probanden mit Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit.

In Abb. 21 wurde ein Boxplot erstellt, der graphisch erkennen lässt, dass die Mittelwerte der Slope aus den Auswertungen der Software ARGUS®, in der Abbildung dunkelblau dargestellt, in allen Segmenten konstante Mittelwerte zeigten. Dies wird durch die zuvor beschriebene von der Software ARGUS® durchgeführte Spulen-Baseline-Korrektur erreicht. Die mit der Software MeVisCardioPerfusion® erhobenen Mittelwerte der Slope, in der Abbildung hellblau dargestellt, sind in den Segmenten 3-6 kleiner als in den Segmenten 1 und 2, da bei den Auswertungen mit der Software MeVisCardioPerfusion® keine Spulen-Baseline-Korrektur durchgeführt wurde. Im Segment 2 zeigt sich im Vergleich mit den anderen Segmenten bei den Auswertungen mit beiden Programmen die größte Standardabweichung.

Auch in den von der Software MeVisCardioPerfusion® erstellten Parametermaps kann durch die farbige Kodierung der Wertegröße pro Pixel eine Verkleinerung der Werte in den spulernen Segmenten erkannt werden (Abb. 22). Kleinere Slope-Werte sind mit einer dunkleren Farbe, hier grün, kodiert, größere Werte mit einer helleren Farbe, hier gelb. Die spulernen Segmente (3-6) sind rechts im Bild zu erkennen (weißer Pfeil). Die grüne Farbkodierung in den spulernen Segmenten zeigt im Vergleich zur gelben

Farbkodierung in den spulennahen Segmenten an, dass die Slope-Werte in diesem Bereich kleiner sind.

Parametermap der Software MeVisCardioPerfusion®

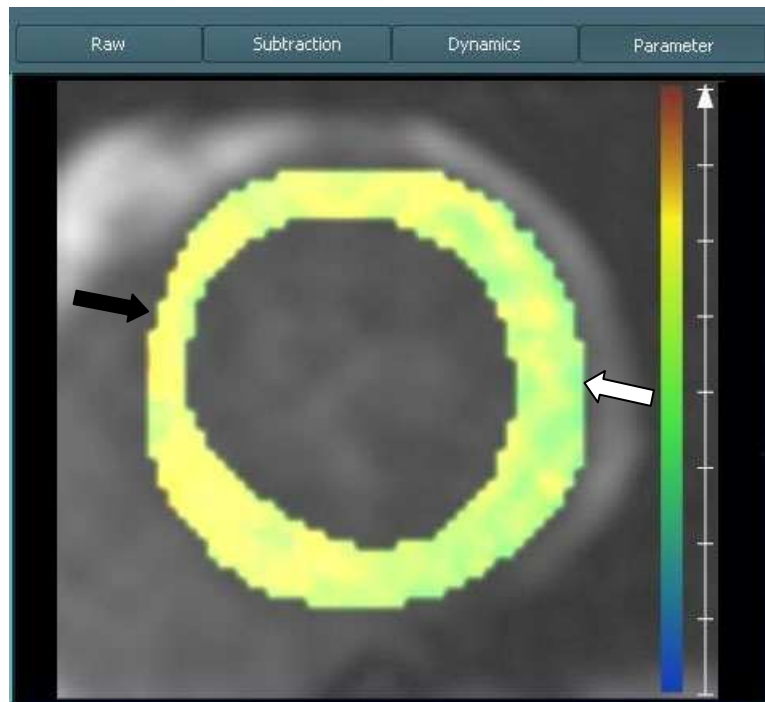


Abb. 22: Parametermap für die Slope ermittelt mit der Software MeVisCardioPerfusion®: Anhand der rechts im Bild befindlichen Farbskala kann die Höhe eines Werts einer Farbe zugeordnet werden. (grün=kleinere Werte, gelb=größere Werte). Die spulernen Segmente (hier rechts im Bild, weißer Pfeil) sind grün kodiert, da die Slope-Werte kleiner sind als in den spulennahen Segmenten (links im Bild, gelbe Farbkodierung, schwarzer Pfeil).

4. Diskussion

4.1. Theoretische Grundlagen

4.1.1. Koronare Herzkrankheit

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen, die den Herzmuskel mit Sauerstoff versorgen. Durch die Atherosklerose bedingte flusslimitierende Stenosen in den Herzkranzgefäßen führen zu einer Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Myokard mit Folge einer Myokardischämie. Symptome und zeitlicher Verlauf der KHK können sehr unterschiedlich sein und von asymptomatischen Verlaufsformen bis hin zum Auftreten eines akuten Myokardinfarkts reichen. Nur in 40% der Fälle ist die klinische Erstmanifestation der KHK eine Angina pectoris. In weiteren 40% manifestiert sich die KHK primär als akutes Koronarsyndrom (Herzinfarkt oder instabile Angina Pectoris) und in 20% ist die klinische Erstmanifestation der plötzliche Herztod.

Koronarstenosen werden in unterschiedliche Grade eingeteilt [49]. Das Ausmaß einer Stenose wird in Prozent des nicht mehr durchströmten Lumens angegeben. Hierbei wird die prozentuale Einengung Längsdurchmessers berücksichtigt. Eine Einengung des Längsdurchmessers von 75% entspricht einer Einengung der Querschnittsfläche von 90%. Man unterscheidet 4 verschiedene Grade (Tab. 9: Einteilung der Koronarstenosegrade).

Tab. 9: Einteilung der Koronarstenosegrade

Grad	Stenose		Beschreibung
	Längsdurchmesser	Flächenquerschnitt	
I	25-49%	45-75%	geringgradige Stenose
II	50-74%	75-94%	signifikante Stenose
III	75-99%	94-99%	kritische Stenose
IV	100%		kompletter Verschluss

Die Koronarreserve ist ein Maß für die Differenz zwischen Koronardurchblutung in Ruhe und maximal möglicher Durchblutung bei erhöhtem Sauerstoffbedarf unter körperlich, psychisch oder medikamentös induziertem Stress. Erst ab einer Einengung von mehr als 90% des Gefäßvolumens ist mit einer Myokardischämie schon unter Ruhebedingungen zu rechnen. Bei Gefäßstenosen zwischen 75 und 90% (kritische Stenose) wird das Myokard unter Ruhebedingungen noch ausreichend mit O₂ versorgt. Unter Belastung hingegen kommt es bei solchen Stenosen zu einer Ischämie im Myokard, da die Koronarreserve erschöpft ist [25]. Der zeitliche Ablauf der pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer belastungsinduzierten myokardialen Perfusionsstörung heißt Ischämiekaskade (Abb. 23). Am Anfang der Kaskade stehen Perfusionsstörungen des Myokards. Nachfolgend treten Relaxations- und Kontraktionsstörungen des Myokards auf. Erst später entstehen Erregungsrückbildungsstörungen wie zum Beispiel ST-Senkungen im EKG und eine Angina pectoris [76, 91].

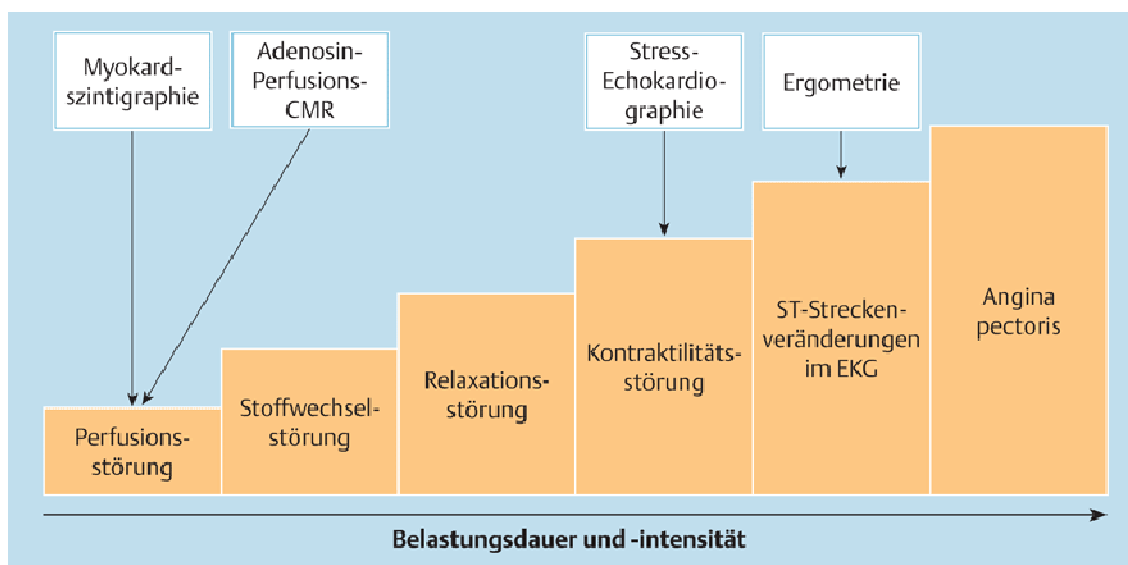


Abb. 23: Ischämiekaskade des Herzens

Mit diagnostischen Verfahren wie der Ergometrie oder der Stress-Echokardiographie kann eine Myokardischämie erst später erkannt werden als mit Verfahren, die die Perfusionsminderung direkt nachweisen. Unter diesen hat sich in den letzten Jahren die Perfusions-MRT etabliert, die als risikoarmes und nicht invasives Verfahren Perfusionsdefekte schon zu einem frühen Zeitpunkt in der Ischämiekaskade

detektieren kann [94]. Auf die Besonderheiten und Vorteile der kardialen Magnetresonanztomographie wird in Kapitel 4.1.4 detaillierter eingegangen.

4.1.2. Anatomie und Physiologie der Koronararterien

Unter Ruhebedingungen wird das Myokard mit circa 5% des Herzzeitvolumens (HZV) versorgt. Die Sauerstoffkapazität des Blutes durch den Herzmuskel ist bereits unter Ruhebedingungen nahezu vollständig ausgeschöpft. Ein zusätzlicher Bedarf an Sauerstoff, z.B. bei körperlicher Belastung, kann daher nur über eine Zunahme des Blutflusses in den Koronargefäßen ausgeglichen werden [25]. Dies geschieht vorwiegend durch Dilatation der Koronargefäße auf Ebene der Arteriolen in ihrer Eigenschaft als Widerstandsgefäße. Bei Stress bzw. hoher Leistung kann seine Durchblutung um bis das Fünffache gesteigert werden [25, 29]. Innerhalb verschiedener Zonen des Myokards ist die Vaskularisierung unterschiedlich: Das subendokardiale Myokard wird um 5-25% stärker perfundiert als das subepikardiale Myokard [5]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die subendokardialen Gefäße in der Diastole stärker dilatieren als die subepikardialen Gefäße und zudem einen geringeren Widerstand aufweisen als die subepikardialen Gefäße [17, 70]. Außerdem sind die subendokardialen Zonen aufgrund ihrer anatomischen Nähe zum Ventrikellumen einer größeren Druckbelastung ausgesetzt, was zu einer Kompression der arteriellen Gefäße in den Innenschichten des Myokards führt [40]. Aus diesen Gründen ist der subendokardiale Bereich des Myokards insgesamt anfälliger für Ischämien. Um eine den verschiedenen Ansprüchen angepasste Versorgung zu gewährleisten, besitzt das Herz ein engmaschiges, anpassungsfähiges und stark belastbares Blutgefäßsystem. Die zwei Hauptgefäße zur Versorgung des Myokards sind die linke und die rechte Koronararterie. Die linke Koronararterie (LCA) versorgt mit dem Ramus circumflexus und dem Ramus interventricularis anterior den linken Vorhof, Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels, einschließlich des größten Anteils des Septum interventriculare, Teile der Hinterwand des linken Ventrikels und einen Teil der Vorderwand des rechten Ventrikels. Die rechte Koronararterie versorgt den rechten Vorhof, Hinter- und Seitenwand des rechten Ventrikels sowie Teile seiner Vorderwand; außerdem versorgt sie Anteile des Septum interventriculare und Teile der Hinterwand des linken Ventrikels. Variationen in den Versorgungsgebieten der einzelnen Arterien ergeben sich durch die verschiedenen Versorgungstypen: beim Intermediärtyp entspricht die Versorgung der oben

beschriebenen. Beim Linkstyp wird der Hauptanteil des Myokards durch die linke Koronararterie versorgt während beim Rechtstyp der größte Teil des Myokards durch die rechte Koronararterie versorgt wird.

Um eine Zuordnung von versorgendem Gefäß zu bestimmten Myokardarealen zu ermöglichen, erstellte die AHA das 17-Segment-Modell für alle bildgebenden Verfahren am Herzen (Abb. 4) [15]. Die Zuordnung der einzelnen Myokardsegmente zu den Versorgungsgebieten der Koronararterien ist in Abb. 5 dargestellt. Der RIVA versorgt die anterioren und anteroseptalen Segmente (1, 2, 7, 8, 13, 14), die RCA versorgt die inferoseptalen und inferioren Segmente (3, 4, 9, 10, 15) und der RCX die lateralen Segmente (5, 6, 11, 12, 16). Die Versorgung der Herzspitze (Apex, Segment 17) variiert sehr stark und kann durch jede der drei genannten Koronaräste erfolgen. Auch die Segmente 1-16 können je nach anatomischer Variation von anderen Gefäßen als den oben genannten versorgt werden.

4.1.3. Bildgebende Verfahren in der KHK Diagnostik

4.1.3.1. Koronarangiographie

Der Goldstandard in der Diagnostik der KHK ist die Koronarangiographie. Bei einer Linksherzkatheteruntersuchung können in einer Sitzung mehrere Untersuchungen durchgeführt werden: Bei einer Koronarangiographie werden die Herzkranzgefäße mit jodhaltigem Kontrastmittel dargestellt und Lokalisation und Ausmaß einer Stenose der Koronararterien können nachgewiesen werden. Weiterhin können Aussagen über die Herzgröße, über Herzwandbewegungen und über die Funktion der Herzklappen getroffen werden. Falls nötig kann in der gleichen Sitzung eine Intervention, wie zum Beispiel eine Stent-Implantation vorgenommen werden. Obwohl die Koronarangiographie zur Zeit als der Goldstandard in der Diagnostik der KHK gilt [67], ist sie mit einigen wichtigen Einschränkungen verbunden: Als invasive Untersuchungsmethode bringt sie Risiken und Komplikationen mit sich: Der Herzkatheter kann Herzrhythmusstörungen induzieren und es können zerebrale Embolien ausgelöst werden. An der Punktionsstelle der Arterie können in bis zu 9% arterio-venöse Fisteln oder ein Aneurysma spurium verursacht werden [26, 98]. Durch das Verschieben des Katheters kann es zu Verletzungen der Gefäßwand mit Ausbildung von Arteriendissektionen und retroperitonealen Blutungen kommen [24].

Auch die Applikation des jodhaltigen Kontrastmittels ist mit Risiken verbunden, wie zum Beispiel allergischen Reaktionen in bis zu 15% der Fälle, bis hin zum anaphylaktischen Schock in 0,02% der Fälle [89], einem akuten Nierenversagen [65] oder einer Jod-induzierten Hyperthyreose [126]. Eine weitere Limitation der Koronarangiographie ist, dass durch sie Koronarstenosen detektiert werden können, damit jedoch keine fundierte Aussage über die tatsächlichen Perfusionsverhältnisse im Myokard getroffen werden kann, sondern diese lediglich geschätzt werden kann, da die Morphologie und die Relevanz einer Stenose in Bezug auf die Myokardperfusion nicht immer korrelieren [41, 92, 101]. Obwohl die Letalitätsrate der Koronarangiographie in den letzten Jahren von 0,6% auf 0,5% gesunken ist [10], muss die Indikation zu einer Koronarangiographie streng gestellt werden und sollte immer mit dem Ziel verbunden sein, eine Konsequenz aus der Untersuchung zu ziehen, wie zum Beispiel eine Koronarintervention. Als rein diagnostisches Untersuchungsverfahren oder als Screeningverfahren zur Diagnostik einer KHK ist die Koronarangiographie aufgrund der Strahlenexposition und der Invasivität der Methode weniger geeignet. Zudem zeigten Studien, dass sie gegenüber einer konservativen Therapie bei asymptomatischer KHK bzw. bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris keine Vorteile bezüglich Tod oder kardialer Ereignisse hat [64].

4.1.3.2. Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie ist ein nicht invasives Verfahren zur Detektion von Wandbewegungsstörungen des Herzens, die ein indirekter Nachweis für Ischämien des Ventrikelmyokards sind. Es werden Untersuchungen in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. In Ruhe können zunächst anatomische bzw. funktionelle Parameter erfasst und nicht-ischämische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Anschließend wird der Patient mittels Ergometrie oder mit Pharmaka belastet. Wie in Abb.23 dargestellt kommt es nach einer bestimmten Dauer und Intensität einer myokardialen Ischämie zu Wandbewegungsstörungen der minderversorgten Herzwandabschnitte. In der Echokardiographie lassen sich diese Wandbewegungsstörungen bei der Untersuchung unter Stressbedingungen darstellen. Unter Ruhebedingungen sind die Wandbewegungsstörungen wieder reversibel [54]. Die Stress-Echokardiographie ist eine kostengünstige Untersuchungsmethode, mit der man zusätzlich zur Detektion von Wandbewegungsstörungen funktionelle Parameter erheben kann. Sie arbeitet ohne

Strahlenexposition. Einschränkungen bei dieser Methode ergeben sich durch Schwierigkeiten bei der Darstellbarkeit des Herzens durch schlechte Schallbedingungen bei einigen Patienten. Zudem sind die Ergebnisse abhängig vom jeweiligen Untersucher, was eine erhöhte Interobservervariabilität zur Folge hat [32]. Im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie beträgt die Sensitivität der Stress-Echokardiographie 80%-85% und ihre Spezifität 84-86% [16, 83, 106].

4.1.3.3. Myokardszintigraphie

Ein weiteres bildgebendes Untersuchungsverfahren in der KHK-Diagnostik ist die Myokardszintigraphie. Mit dieser können Perfusionsdefekte im Myokard direkt detektiert werden. Hierfür können mit ^{99m}Tc (Technetium) oder ^{121}Tl (Thallium) markierte Tracer genutzt werden [47]. Diese reichern sich proportional zur Myokardperfusion in den Myozyten an, was sich in einem SPECT-Bild als Signalanreicherung darstellt. Die Untersuchung erfolgt unter Ruhe- und unter Stressbedingungen. Letztere werden durch ergometrische oder pharmakologische Belastung hergestellt. Bei einer hämodynamisch relevanten Stenose kommt es unter Stressbedingungen zu einer Minderperfusion des betroffenen Myokardareals, die sich im SPECT-Bild als Signalabschwächung darstellt. Unter Ruhebedingungen ist diese Signalabschwächung reversibel, was typisch für eine Ischämie ist. Irreversibel minderperfundierte Areale hingegen mit Signalabschwächungen auch unter Ruhebedingungen, kennzeichnen Myokardnarben, die nach Herzinfarkten entstehen können [32, 130]. Mit der Myokardszintigraphie lassen sich Perfusionsdefizite im Myokard nachweisen. Da Perfusionsstörungen am Anfang der Ischämiekaskade stehen, können Auswirkungen von Koronarstenosen mit der Myokardszintigraphie schon zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert werden. Nachteile der Myokardszintigraphie bestehen darin, dass diese Koronarstenosen nicht spezifisch detektieren. Eine Minderperfusion kann durch Mikrovaskulopathien bedingt sein und nicht durch epikardiale Gefäßstenosen. Zudem kann es bei einem großen Weichteilmantel, wie zum Beispiel bei Frauen oder bei adipösen Patienten, zu inhomogenen Strahlungsabschwächungen kommen mit der Folge von falsch positiven Befunden. [123] Ein weiterer Nachteil besonders im Vergleich zur Perfusions-MRT liegt in der Strahlenbelastung durch die radioaktiven Tracer. Die räumliche Auflösung ist schlechter als bei der Perfusions-MRT, etwa 10x10mm im Vergleich zu etwa 2x2mm

[69, 111]. Die Myokardszintigraphie ist ein nicht invasives und sensitives Verfahren. Im Vergleich zur Koronarangiographie weist sie eine Sensitivität von 71-97% auf. Die Spezifität ist mit 28-100% geringer [32, 38, 71, 106]. Im Vergleich zur Stressechokardiographie zeigt sich eine höhere Sensitivität bei geringerer Spezifität.

Eine weitere Untersuchungsmethode für die Diagnose einer KHK ist die in dieser Studie verwendete kardiale Magnetresonanztomographie. Gegenüber den bereits beschriebenen Methoden hat sie den Vorteil, dass sie eine nicht invasive Methode ist, die ohne Strahlenexposition direkt die hämodynamische Auswirkung einer Koronarstenose auf die Myokardperfusion feststellen kann. Im Folgenden soll genauer auf die MRT und speziell auf die kardiale MRT eingegangen werden.

4.1.4. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Grundlage der MRT, auch Kernspintomographie genannt, beruht auf dem physikalischen Effekt der Kernspinresonanz. Dieser Effekt wurde bereits 1946 von Bloch und Purcell in Festkörpern entdeckt [12, 99]. Sie konnte jedoch erst 1973 von Lauterbur für die bildgebende Diagnostik nutzbar gemacht werden [77]. Für die Kernspinresonanz nutzt man die Tatsache, dass Atomkerne mit ungerader Anzahl Nukleonen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und dadurch ein magnetisches Moment haben. Bringt man solche Atomkerne in ein statisches magnetisches Feld ein, richten sich die Spins der Atomkerne parallel oder antiparallel zu den Feldlinien aus, es entsteht eine messbare Längsmagnetisierung. Die Atomkerne taumeln dabei mit der sogenannten Larmorfrequenz um die Längsachse der Magnetisierungsrichtung. Die Larmorfrequenz ist von der äußeren Magnetfeldstärke abhängig und beträgt für die in der Kernspintomographie verwendeten Protonen 42,5775 MHz/Tesla (sogenanntes gyromagnetisches Moment). Durch entsprechend gewählte elektromagnetische Impulse werden Protonen angeregt. Durch die Anregung wird den Atomkernen Energie zugefügt, was zu einer phasenkohärenten Änderung der Magnetisierung führt. Je nach Dauer des Impulses kommt es zu einer Minderung, Aufhebung oder Umkehr der Längsmagnetisierung und Zunahme einer Transversalmagnetisierung. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen in eine parallele oder antiparallele Ausrichtung zurück und verlieren dabei die Transversalmagnetisierung. Bei diesem Vorgang wird die aufgenommene Energie in Form eines elektromagnetischen Impulses

frei, der zur Bilderzeugung verwendet wird. Die Ortskodierung der Signale geschieht über sogenannte Feldgradienten in X-, Y- und Z-Richtung. Diese verändern das bestehende Magnetfeld leicht, und ermöglichen eine Anregung an bestimmten Orten im untersuchten Volumen und sind damit für die Ortskodierung des Signals verantwortlich. Mittels der Fourier-Analyse werden die Frequenzkomponenten des Radioimpulses aus dem abstrakten k-Raum in den Ortsraum und damit ein Bild überführt [28].

4.1.4.1. Stellenwert der kardialen MRT

Die kardiale Magnetresonanztomographie hat sich in den letzten Jahren in der kardiologischen Routinediagnostik fest etabliert und auch Eingang in die entsprechenden Leitlinien gefunden [32]. Dies ist unter anderem auf Fortschritte in der Hard- und Software zurückzuführen, so zum Beispiel auf die Nutzung moderner MR-Tomographen mit Zielvolumen adaptierten Oberflächenempfangsspulensystem und auf die Einführung schneller Gradientensysteme. Auch die Entwicklung ultraschneller Sequenzen, mit denen die Bildakquisitionszeiten entscheidend verkürzt und hohe örtliche Auflösungen erreicht werden können, sind entscheidend für den zunehmenden Einsatz der kardialen MRT in der Klinik [44, 45].

Zur Abklärung des KHK-Verdachts nutzt die kardiale MRT Untersuchungsprinzipien, die denen der Myokardszintigraphie und Echokardiographie ähneln. Die kardiale MRT bietet somit den Vorteil, dass mit ihr in einem Untersuchungsgang neben der exakten Darstellung der kardialen Anatomie und Funktion auch eine genaue Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik durchgeführt werden kann [81]. Mit ihr sind Aussagen zur Anatomie und Morphologie, zu kardialen Funktion sowie die Detektion entzündlicher Myokarderkrankungen und tumoröser Raumforderungen möglich. Mit der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik kann eine sichere Beurteilung der Perfusion und Kontraktilität des Ventrikelmyokards unter Ruhe- und Stressbedingungen durchgeführt werden [94]. Im Vergleich zur Echokardiographie, mit der ebenfalls eine funktionelle Bildgebung und eine Ischämiediagnostik in einer Sitzung durchgeführt werden können [42, 43], bietet die kardiale Perfusion-MRT den Vorteil, dass Ischämien mit der Perfusionsmessung schon zu einem früheren Zeitpunkt in der Ischämiekaskade erkannt werden können (Abb. 23). Mit der kardialen MRT können auch regionale Wandbewegungsstörungen als Ausdruck einer Myokardischämie

mittels dynamischer CINE-Sequenzen unter Dobutamin-induzierten Stressbedingungen sensitiv detektiert werden [95]. Durch die Möglichkeit der Bildakquisition in beliebiger räumlicher Orientierung bietet die kardiale MRT den Vorteil, dass sie kein eingeschränktes Sichtfenster hat. Bei der Stressechokardiographie kann dies zum Beispiel bei einer reduzierten Schallpenetration vorkommen, verursacht durch thorakal voroperierte Patienten, atypische Herzlagen oder Adipositas. Zusammen mit der geringeren Untersucherabhängigkeit erleichtert dies die Interpretation von kardialen MRT-Datensätzen. Deshalb besitzt die kardiale MRT im Vergleich mit der Stressechokardiographie [7, 121] eine höhere Sensitivität (85 - 91 %) und Spezifität (80-86%) im Vergleich mit dem Goldstandard Koronarangiographie. Die myokardiale Perfusions-MRT ist entgegen der Myokardszintigraphie frei von ionisierender Strahlung und besitzt sie ein höheres räumliches Auflösungsvermögen mit etwa 2×2 mm im Vergleich zu 10×10mm [69, 111]. In einigen Studien konnten mit der myokardialen Perfusions-MRT im Vergleich zur Myokardszintigraphie höhere Sensitivitäten und Spezifitäten zur Detektion einer KHK erzielt werden [56, 102]. Ein Nachteil der myokardialen Perfusions-MRT ist der hohe Zeitaufwand.. Eine Untersuchung dauert üblicherweise zwischen 30 und 60 Minuten. Zusammen mit den hohen Gerätekosten macht dies die Methode teuer. Bei generellen Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT wie zum Beispiel dem Vorhandensein von Herzschrittmachern, implantierbaren Kardioverterdefibrillatoren (ICD) oder bei Klaustrophobie kann eine myokardiale Perfusions-MRT nicht durchgeführt werden. Zudem können metallbedingte Bildartefakte hervorgerufen werden. Eine weitere Einschränkung der myokardialen Perfusions-MRT besteht darin, dass die Untersuchungen für den Patienten mit Atemanhaltephasen von 15-30 Sekunden verbunden sind. Dies ist herzkranken Patienten oft nicht möglich.

4.1.4.2. Myokardiale Perfusions-MRT

Für die kardiale Ischämiediagnostik mittels Magnetresonanztomographie wurde in dieser Studie eine Gadolinium-DTPA First-Pass-Perfusions-Messung durchgeführt. Diese ist inzwischen gut etabliert [37, 86, 111]. Bei der myokardialen First Pass-Perfusions-MRT wird eine pathologische Myokardperfusion anhand des ersten Durchflusses eines Kontrastmittelbolus durch das Herz nachgewiesen. Die First Pass-Untersuchung wird in Ruhe sowie unter pharmakologisch induzierter Vasodilatation

mittels Adenosin oder Dipyridamol durchgeführt, da im Frühstadium der koronaren Herzkrankheit eine Stenose nur unter Stressbedingungen detektiert werden kann. Adenosin induziert in nichtstenotischen Koronararterien eine Vasodilatation und bewirkt so eine starke Widerstandserniedrigung mit Steigerung der Perfusion im zugehörigen Myokardareal. Poststenotische Gefäßabschnitte sind bereits unter Ruhebedingungen maximal dilatiert; eine weitere Vasodilatation durch Adenosin führt somit zu keiner Steigerung des Blutflusses im betroffenen Myokardareal, sondern kann sogar eine Verminderung der Perfusion bedingen, was als Steal-Effekt bezeichnet wird. Die First Pass-Perfusion mittels MRT ist sowohl qualitativ-visuell [73, 114] als auch semiquantitativ [2, 86, 87] und quantitativ [59, 96] auswertbar.

4.1.4.3. Qualitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Bei einer qualitativen Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen werden diese visuell beurteilt. Die Information über die Myokardperfusion leitet sich aus der Signaländerung des Myokards während des ersten myokardialen Durchflusses des Kontrastmittels ab. Dabei flutet das Kontrastmittel in einem poststenotischen Segment langsamer und in geringerer Menge an und hat entsprechend eine verringerte und verzögerte Signalintensitätssteigerung zur Folge als in Myokardabschnitten ohne Stenose der zuführenden Koronararterie. Eine induzierbare Ischämie ist hierbei als eine regionale Signalthypointensität während der Adenosinbelastung definiert, die sich in der Ruheperfusion nicht nachweisen lässt. Obwohl die qualitativ-visuelle Beurteilung der myokardialen Perfusion durch die Subjektivität der Beurteilung einer größeren Inter- und Intraobserver-Variabilität unterliegt und nur hochgradige Stenosen detektiert werden können, hat sie sich in der klinischen Routine als praktikable Auswertemethode etabliert [23, 74, 112, 114].

4.1.4.4. Semiquantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Bei der semiquantitativen Beurteilung der Perfusion werden aus Signalintensitäts-Zeit-Kurven Perfusionsparameter erhoben und anhand dieser Aussagen über relative Perfusionsunterschiede zwischen den Messungen unter Ruhbedingungen und den Messungen unter Stressbedingungen getroffen. Hierfür werden die Perfusions-MRT-Datensätze nachbearbeitet. Das Myokard wird durch Einzeichnen einer endo- und

einer epikardialen Kontur markiert und in Segmente eingeteilt. In minderperfundierten Arealen imponieren unter Stressbedingungen eine geringere Slope sowie eine niedrigere maximale Signalintensität [20]. Als am besten geeigneter semiquantitativer Perfusionsparameter zur Detektion von minderperfundierten Myokardarealen hat sich der myokardiale Perfusionsreserveindex etabliert, der sich aus dem Verhältnis des Slope-Wertes unter Stressbedingungen und unter Ruhebedingungen berechnet [1, 21, 53]. Bei der semiquantitativen Analyse können selbst minimale Veränderungen der Ruheperfusion erfasst werden, wie Taylor et al. in einer Studie an Patienten nach perkutaner Koronarintervention bei KHK zeigte [116]. Im Vergleich zur qualitativen Auswertung von Perfusions-Datensätzen können bei der semiquantitativen Auswertung nur Datensätze von myokardialen Perfusions-MRT-Messungen verwendet werden, bei denen eine geringe Kontrastmitteldosis angewendet wurde. Da bei der semiquantitativen Auswertung die Perfusionsparameter durch eine arterielle Inputfunktion normalisiert werden müssen, muss auch bei maximaler Konzentration des Kontrastmittels im linken Ventrikel eine lineare Beziehung zwischen KM-Menge und Signalintensität herrschen. Wird eine zu hohe KM-Dosis benutzt, kommt es zu einer Sättigung der Signalintensität im Ventrikellumen und zu einer Verfälschung der Werte. Die optimale KM-Dosis für semiquantitative Auswertungen von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen beträgt 0,05mmol Gd-DTPA /kg Körpergewicht [129]. Bei der qualitativen Auswertung werden doppelt so hohe KM-Dosen genutzt [84].

4.1.4.5. Quantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Für die quantitative Bestimmung des myokardialen Blutflusses pro Gewebeeinheit (in $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ist ein umfangreiches Postprocessing des Perfusions-MRT-Datensatzes nötig, da die Signalintensität in der MRT selbst bei linearer Beziehung zwischen Konzentration eines Kontrastmittels und der Signalintensität nicht geeicht ist. Neben der First Pass-Perfusion unter Ruhe- sowie Stressbedingungen wird eine SIT-Kurve für die Region im Zentrum des linken Ventrikels als arterielle Eingangsfunktion (sog. arterielles Input) benötigt. Sie beschreibt die Einwaschkinetik des Kontrastmittels aus dem intravasalen Raum ins Interstitium des Myokards [87]. Sie wird benötigt, um die zur Quantifizierung notwendigen Modelle mit Informationen über die hämodynamischen Eigenschaften des Myokards zu versorgen [59]. Mit der Slope des arteriellen Inputs können die Slope-Werte des Myokards normalisiert werden (Fermi-

modellgestützte Dekonvolution) [60]. Eine weitere Methode ist die Auswertung mit dem Modell MMID4 (Multiple pathway, multiple indicator, Indicator dilution 4-region-Model) [75, 107, 127]. Diese quantitativen Messungen stehen noch nicht für die Routineanwendung zur Verfügung.

4.1.4.6. Perfusions-MRT-Sequenz

In dieser Studie wurde eine SR-Turbo-FLASH Sequenz zur Erhebung der Perfusions-MRT-Datensätze angewendet. Diese Sequenz wurde in vielen anderen Studien erfolgreich für die Akquisition von Perfusion-MRT-Datensätzen verwendet [1, 23, 53, 108]. Sie ermöglicht durch ihre hohe zeitliche Auflösung eine genaue Darstellung des ersten Durchlaufs des Kontrastmittelbolus durch das Myokard. Die hohe zeitliche Auflösung der Untersuchung geht jedoch mit einer Reduktion der räumlichen Auflösung einher. Dies bewirkt eine erschwerte Abgrenzung der inneren Myokardkontur vom Ventrikellumen und kann sogenannte Überstrahlungs-Artefakte verursachen, die dazu führen, dass ein Signal aus dem Ventrikellumen fälschlicherweise im Myokardbereich gemessen wird und die Signalintensitätszeitkurven verfälscht werden [72]. Einen Vorteil in Bezug auf die räumliche Auflösung bei vergleichbarer zeitlicher Auflösung bieten die TrueFISP-Sequenzen (True Fast Imaging with Steady State Precession) [9, 30, 78, 109]. Auch die Echo-Planar-Imaging-Sequenzen (EPI-Sequenzen) besitzen eine sehr hohe zeitliche Auflösung und ein großes Signal-zu-Rausch-Verhältnis [110]. Bei einer semiquantitativen Auswertung von mit dieser Sequenz aufgenommen Perfusions-MRT-Datensätzen konnten hohe Sensitivitäten und Spezifitäten zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit erzielt werden [111]. Im Vergleich zu den TrueFISP-Sequenzen ist das Signal zu Rausch-Verhältnis der EPI-Sequenzen jedoch geringer [124]. Das in dieser Studie durchgeführte Untersuchungsprotokoll erfordert vom Patienten lange Atemanhaltephasen (45-60sec), welche oftmals schwer toleriert werden. Einige Studien propagieren, dass die Atemanhaltetechnik keinen Vorteil für Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen bringt [59], in anderen Studien konnten Perfusion-MRT-Messungen unter freien Atembewegungen jedoch trotz aufwendiger Nachbearbeitung der Datensätze aufgrund von Verfälschungen der Ergebnisse nur schlecht ausgewertet werden [93]. Auch in dieser Arbeit mussten 24 der 61 Datensätze von der Studie ausgeschlossen werden, da sie Artefakt-bedingt nicht auswertbar waren, obwohl vor der eigentlichen Auswertung eine Bewegungskorrektur durchgeführt wurde.

Dies zeigt, dass Atemanhaltetechniken wichtig sind, um auswertbare Perfusions-MRT-Datensätze zu erhalten.

4.1.4.7. Kontrastmittel

Als Kontrastmittel wurde Gd-DTPA, ein Gadolinium-Chelat verwendet. Gadolinium, ein natürlich vorkommendes Element aus der Gruppe der Lanthanoide, wird gekoppelt an Diethylentriamin-Pentaacetat. Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften, seiner elektrischen Ladung und seines Molekulargewichtes verteilt es sich überwiegend extrazellulär, also im interstitiellen und intravasalen Raum [125]. Es verursacht eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit der Gewebe und führt so zu einer Verstärkung der gemessenen Signalintensität. Die in dieser Studie applizierte Kontrastmittelmenge war mit 0,1 ml Magnevist®/kg Körpergewicht entsprechend 0,05 mmol Gadopentetat/kg Körpergewicht gering. Bei Applikation einer niedrigen Kontrastmitteldosis besteht eine Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität im Ventrikellumen des Perfusion-MRT-Bildes. Diese Linearität ist für die Bestimmung des myokardialen Perfusionsreserveindex unabdingbar. Bei Verwendung von höheren Kontrastmitteldosen kommt es zu einer vollständigen Sättigung des Kontrastmittels im Ventrikellumen, so dass es auch zu keinem weiteren Anstieg der Signalintensität kommt. Die in dieser Studie verwendete Kontrastmittelkonzentration wurde in verschiedenen Studien als kleinste optimale Kontrastmittelkonzentration zur semiquantitativen Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Bildern vorgeschlagen [55, 129]. Nachteile dieser geringen Kontrastmittelkonzentration bestehen in einer geringen Kontrastierung des Myokards und einem niedrigeren Signal-Rausch-Verhältnis als bei höheren Konzentrationen. Dies macht eine visuelle, qualitative Auswertung schwierig bis unmöglich und führt dazu, dass die manuelle Markierung der Myokardkurven erschwert ist. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems ist die Anwendung einer Doppel-Bolus-Technik [19]. Bei dieser wird zunächst ein niedrig dosierter Kontrastmittelbolus appliziert und bei seinem ersten Durchlauf durch das Herz die Signalintensitätskurve im Ventrikellumen ermittelt. Die Linearität zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Signalintensität im Ventrikellumen bleibt erhalten, so dass die SIT-Kurve des Ventrikellumens als AIF genutzt werden kann. Anschließend wird ein zweiter Kontrastmittelbolus appliziert und bei seinem ersten Durchlauf durch das Herz werden die SIT-Kurven in den einzelnen Myokardsegmenten ermittelt. Durch die Gabe der hohen Kontrastmittelkonzentration wird ein besseres

Signal-Rausch-Verhältnis im Myokard erreicht als bei der Einzel-Bolus-Technik in dieser Studie. Christian et al. konnten mit dieser Technik in einer Studie besser reproduzierbare Ergebnisse als mit der Einzelbolus-Technik erzielen [18]. Hsu et al. hingegen fanden heraus, dass die semiquantitative Bestimmung des MPRI mit der Doppelbolus-Technik zu einer Unterschätzung der MPRI-Werte führte [52]. Ein Nachteil der Doppelbolus-Technik besteht darin, dass während des Durchlaufs des ersten Bolus Kontrastmittelreste im Myokard verbleiben, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können. Ein weiterer Ansatz, beschrieben von Gatehouse et al., besteht in der Verwendung von zwei parallelen Mess-Sequenzen unter Applikation einer hohen Kontrastmittelkonzentration. Eine niedrigauflösende Sequenz mit geringer Empfindlichkeit für T1-Relaxationszeit-Veränderungen zur Messung des Signals im Ventrikellumen und eine hochauflösende Sequenz mit großer Empfindlichkeit für T1-Veränderungen zur Messung der Signalintensitätsänderungen im Myokard [35].

4.1.4.8. Adenosin

Zur pharmakologischen Induktion von Stress wurde in dieser Studie Adenosin verwendet. Adenosin ist ein Nukleosid bestehend aus der Nukleinbase Adenin und dem Zucker β -D-Ribose. Adenosin hat eine direkte vasodilatierende Wirkung auf alle Gefäßabschnitte des Körpers mit Ausnahme der renalen Gefäße. Zudem bewirkt es indirekt eine Vasodilatation durch Hemmung der Noradrenalin-Ausschüttung über eine agonistische Wirkung an α_2 -Rezeptoren. Kommt es zu einer Myokardischämie, wird ebenfalls Adenosin ausgeschüttet [122]. Neben der Vasodilatation bewirkt Adenosin in hohen Dosen (3-6mg als Bolus) eine Verlangsamung der sinu-atrialen und atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung am Herzen, weshalb es auch zur Unterbrechung von supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen verwendet wird [33]. Adenosin hat eine sehr kurze Halbwertszeit von weniger als 10 Sekunden, weshalb es kontinuierlich infundiert werden muss. Nebenwirkungen klingen unmittelbar nach Beendigung der Infusion ab. Meist verschwinden sie nach 1-2 Minuten [122]. Durch Adenosin induzierte Nebenwirkungen sind pectanginöse Beschwerden (80%), Herzfrequenzanstieg, ST-Streckenveränderungen (9%), Störungen der atrio-ventrikulären Überleitung (0,3%) und Bronchospasmen [61, 63]. Ein weiteres Stress-induzierendes Pharmakon ist Dipyridamol. Es wirkt vasodilatatorisch über die Hemmung der Wiederaufnahme von Adenosin in die Zelle [62]. Gegenüber Dipyridamol bietet Adenosin den Vorteil, dass es durch seine kurze Halbwertszeit besser steuerbar

ist und, obwohl es nach Adenosin-Gabe häufiger zu Nebenwirkungen kommt, diese weniger gravierend sind und seltener durch Gabe von Methylxanthinen antagonisiert werden müssen [61].

In dieser Studie wurden 2 myokardiale Perfusions-Messungen durchgeführt: eine Messung unter Gabe von Adenosin, eine Messung ohne die Gabe von Adenosin. Zunächst wurde die Messung unter Adenosin-Gabe durchgeführt, da diese durch eine Erhöhung der Herzfrequenz die maximal mögliche Anzahl der zu untersuchenden Myokardschichten limitiert. Bei einem Anstieg der Herzfrequenz auf Werte, bei denen weniger als 3 Schichten untersucht werden konnten, wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen.

4.1.4.9. Perfusions-MRT-Bilddatensätze

Für die semiquantitative Auswertung standen in dieser Pilotstudie 61 Perfusions-MRT-Bilddatensätze zur Verfügung. Davon waren 37 Datensätze unter Ruhebedingungen und 24 Datensätze unter Stressbedingungen aufgenommen worden. 24 der 37 Datensätze unter Ruhebedingungen und 10 der 24 Datensätze unter Stressbedingungen mussten aufgrund von Nicht-Auswertbarkeit bei mangelhafter Bildqualität aus der Studie ausgeschlossen werden. Die reduzierte Bildqualität dieser Datensätze war durch verschiedene Triggerartefakte, Bewegungsartefakte und Überstrahlungsartefakte bedingt. Bei den Triggerartefakten wird ein Bild der Sequenz zu einem anderen Zeitpunkt im Herzzyklus aufgenommen als die restlichen Bilder der Sequenz. Dies kann durch Probleme bei der EKG-Ableitung oder durch Arrhythmien verursacht sein. Besonders unter Stressbedingungen kann es häufiger zu Arrhythmien, wie zum Beispiel Extrasystolen kommen. Dies könnte erklären, warum in dieser Arbeit prozentual mehr Messungen unter Stressbedingungen ausgeschlossen werden mussten. Die Software ARGUS® ermöglicht eine Konturanpassung im betroffenen Bild der Sequenz. Da sich das Herz während seiner Kontraktion jedoch auch in der Längsachse verschiebt, kommt es zu einer anatomischen Verlagerung der aufgenommenen Schicht. Deshalb sollte eine Anpassung der Myokardkonturen wegen der Verfälschung der Datensätze nicht geschehen. Neben den Triggerartefakten führten auch Bewegungsartefakte zum Ausschluss von Datensätzen aus der Studie, da diese trotz der durch die Software MeVisCardioPerfusion® durchgeführten

Bewegungskorrektur nicht ausgeglichen werden konnten. Mühling et al. konnten in einer Studie zeigen, dass sowohl die Interobservervariabilität als auch die Sensitivität zur Detektion von einer KHK mittels Perfusions-MRT von der Qualität der Datensätze abhängen [88]. Der von dieser Studie ausgeschlossene Datensatz-Anteil war mit 39% hoch. Eine Verbesserung der Qualität der Datensätze wäre somit wünschenswert. Eine Verminderung von Artefakten in den Perfusionsdatensätzen konnten Lyne et al. in einer Studie zum Vergleich von verschiedenen Perfusions-MRT-Sequenzen mit einer EPI-Sequenz erzielen [80]. Auch durch ein erweitertes Postprocessing können einige Bildartefakte bekämpft werden, so zum Beispiel Überstrahlungsartefakte aus dem Ventrikel, bedingt durch Partialvolumeneffekte oder Bewegungen des Herzens [72].

Eine weitere Erklärung für eine Reduktion der Datensatzqualität in dieser Studie kann die periphere Applikation des Kontrastmittelbolus sein. Durch diese kommt es zu einer Verbreiterung des Kontrastmittelbolus, die mit einer langsameren Anflutung im Myokard und daher mit einer stärkeren Extravasation des Kontrastmittels einhergeht [14]. Die durch das Kontrastmittel bewirkte Verstärkung der Signalintensität im Myokard wäre abgeschwächt. Deshalb wurde in verschiedenen Studien die rechtsatriale Applikation des Kontrastmittelbolus vorgenommen [2, 59, 82, 105]. Hierdurch geht jedoch der große Vorteil der Nichtinvasivität der myokardialen Perfusions-MRT gegenüber der Koronarangiographie verloren.

4.2. Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®

In der Anfangsphase dieser Studie wurde die Software MeVisCardioPerfusion® getestet. In Zusammenarbeit mit dem Softwarehersteller MeVis-Research (Bremen) wurden die bei der Auswertung aufgetretenen Probleme diskutiert und Verbesserungen an der Software realisiert. (Kap. 3.1) Danach stand mit dem Prototyp MeVisCardioPerfusion® eine Software zur Verfügung, die die Auswertung von semiquantitativen Perfusions-MRT-Datensätzen im klinischen Alltag robust unterstützt, die Auswertungen vereinfacht und beschleunigt.

Verbesserungen im Arbeitsablauf realisierten die Softwarehersteller von MeVis-Research (Bremen) durch eine Verminderung der Anzahl der Programmabstürze und durch eine Verkürzung der Rechenzeiten des Programms. Durch die Auswertung von 5

Probedatensätzen zu Beginn dieser Studie fiel auf, dass einige Funktionen der Software fehlerhaft waren: Es kam zu fehlerhaftem Import der DICOM-Dateien, die Myokardkonturen konnten nicht eingezeichnet werden, die SIT-Vorschaukurven wurden fehlerhaft, bzw. gar nicht berechnet und die Berechnung des MPRI war falsch. Diese Fehlfunktionen wurden den Softwareherstellern geschildert und daraufhin von denselben behoben. Auf diese Weise wurde die Software während der ersten Phase schrittweise verbessert.

4.2.1. Vergleich der Funktionen von MeVisCardioPerfusion[®] und ARGUS[®]

Tab. 10 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Funktionen von MeVisCardioPerfusion[®] und ARGUS[®].

Gegenüber der Software ARGUS[®] bietet MeVisCardioPerfusion[®] einen großen Vorteil, da es das Modul Datenvorverarbeitung mit der Funktion einer automatischen Bewegungskorrektur beinhaltet. Während der Durchführung einer myokardialen Perfusions-MRT-Messung muss der Patient etwa 45-60 Sekunden die Luft anhalten. Da dies den Patienten nur selten auf die gesamte Zeitdauer gelingt, verändert das Herz während der Perfusionsmessung durch Atembewegungen seine Position im Bild. Diese Bewegungen müssen ausgeglichen werden, um die Änderungen der Signalintensitäten stets an exakt derselben Position in einem Bild der Perfusions-Sequenz messen zu können. Mit einer automatischen Bewegungskorrektur der einzelnen Bilder einer Sequenz vor der Berechnung der semiquantitativen Perfusionsparameter können diese Bewegungen ausgeglichen werden [85]. Das Einzeichnen der Myokardkonturen, welches der mühsamste und zeitaufwendigste Prozess der Auswertung der Perfusions-MRT-Datensätze ist, sollte so gut wie möglich vereinfacht werden. Mit der Software MeVisCardioPerfusion[®] muss nach der automatischen Bewegungskorrektur nicht mehr in jedem Bild der Sequenz einzeln, sondern nur in einem Bild pro Schicht die Myokardkontur manuell markiert werden. Eine vollautomatische Markierung und Segmentierung des Myokards war bisher schwierig zu realisieren, da der Kontrast zwischen Myokard und Ventrikellumen vor Ankunft des Kontrastmittels gering ist [120].

Tab. 10: Vergleich der Funktionen von MeVisCardioPerfusion[®] und ARGUS[®]

MeVisCardioPerfusion®	ARGUS®
Verfügbarkeit einer Bewegungskorrektur <ul style="list-style-type: none"> - Automatisch - Manuell 	Keine Bewegungskorrektur verfügbar
Höhere Automatisierung der Auswertung <u>Vorteile</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kürzere Auswertungsdauer • (29 Minuten/Auswertung) durch: <ul style="list-style-type: none"> - Automatische Übertragung der eingezeichneten Myokardkontur auf alle Bilder einer Sequenz - Automatisches Speichern der Ergebnisse - Automatische Findung von Startpunkt, Endpunkt und Maximum der SIT-Kurven • Höhere Reliabilität und Objektivität der Ergebnisse <u>Nachteile</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mehr automatisch nicht auswertbarer Perfusions-MRT-Datensätze 	Kleinere Automatisierung der Auswertung <u>Nachteile</u> <ul style="list-style-type: none"> • Längere Auswertungsdauer (45 Minuten/Auswertung) durch: <ul style="list-style-type: none"> - Manuelle Übertragung der eingezeichneten Myokardkontur auf alle Bilder einer Sequenz - Manuelles Speichern der Ergebnisse - Manuelle Eingabe von Start-, Endpunkt und Maximum in die SIT-Kurven • Geringere Reliabilität und Objektivität der Ergebnisse <u>Vorteile</u> <ul style="list-style-type: none"> • Höherer Anteil auswertbarer Perfusions-MRT-Datensätze
Graphische Darstellung der Ergebnisse in einem Fenster <ul style="list-style-type: none"> - Übersichtlichkeit über die Ergebnisse - Visuelle Auswertemöglichkeit anhand von farbkodierten Parametermaps 	Graphische Darstellung der Ergebnisse in mehreren Fenstern <ul style="list-style-type: none"> - Fehlende Übersichtlichkeit über die Ergebnisse - Keine Erstellung von Parametermaps
Speicherung der Ergebnisse im Excel-Format	Speicherung der Ergebnisse im Text-Format
Programmfunktion zur Berechnung des MPRI	Keine Programmfunktion zur Berechnung des MPRI

Ein Nachteil der Automatisierung der Bewegungskorrektur durch die Software MeVisCardioPerfusion® ist, dass sie in dieser Arbeit nur bei 25 der 37 Datensätze erfolgreich durchgeführt werden konnte. Bei den restlichen 12 Datensätzen waren die durch die Software ermittelten SIT-Kurven nicht auswertbar, so dass zusätzlich das Modul der manuellen Bewegungskorrektur in die Software eingeführt wurde. Mit diesem konnten anschließend alle Datensätze ausgewertet werden. Bei der manuellen Bewegungskorrektur wählt der Auswerter ein Bild der Sequenz als Referenzbild. Diesem werden dann durch Drehen und Verschieben die restlichen Bilder der Sequenz angepasst. Diese manuelle Bewegungskorrektur ist zeitaufwendig. Im Schnitt dauerte sie 17 Minuten pro Datensatz. Wünschenswert wäre also eine Verbesserung der automatischen Bewegungskorrektur, so dass weniger Datensätze einer manuellen Bewegungskorrektur unterzogen werden müssen. Die automatische Registrierung und Anpassung der Bilder einer Sequenz ist aufgrund der sich in jedem Bild der Sequenz verändernden Signalintensitäten ein komplizierter Prozess. Besonders bei starken Bewegungsartefakten können diese mit den derzeitigen Möglichkeiten der automatischen Bewegungskorrektur nicht ausgeglichen werden, so dass es wichtig ist, dass bereits die Rohdatensätze eine optimal mögliche Qualität besitzen [58]. Ein Löschen von stark abweichenden Bildern in einer Sequenz ist mit der Software MeVisCardioPerfusion® prinzipiell möglich und führt zu einer Verbesserung der Qualität der SIT-Kurven. Fraglich ist jedoch, inwieweit die Ergebnisse für die Perfusionsparameter durch diese Manipulation der Datensätze verfälscht werden.

Mit der Software ARGUS® wurde keine Bewegungskorrektur durchgeführt. Lediglich die eingezeichneten Myokardkonturen konnten an die einzelnen Bilder der Sequenz angepasst werden. Hierbei ist von Nachteil, dass die Myokardkonturen beliebig verschoben und angepasst werden können, so dass die Ergebnisse für die Perfusionsparameter verfälscht werden können. Die Markierung der Myokardkonturen nimmt hierdurch bei der Software ARGUS® deutlich mehr Zeit in Anspruch als bei der Software MeVisCardioPerfusion® (20 Minuten versus 5 Minuten).

Im Modul First Pass Perfusion, bei der eigentlichen Berechnung der Perfusionsparameter, zeigte sich die Software MeVisCardioPerfusion® als sehr übersichtlich: Neben dem Originalbild, was durch Parametermaps farbig kodiert werden kann, werden im selben Fenster die Signalintensitätszeitkurven pro Segment und farbig kodierte Bulls-Eye-Plots, die die Signalintensitäten für jedes Segment

wiedergeben, dargestellt. Auch die Speicherung der Daten geschieht automatisch und vollständig, das heißt, sowohl die Ergebnisse für die Perfusionsparameter als auch Screenshots von allen Graphiken werden als xls- bzw. jpeg-Dateien gespeichert. Die Parametermaps dienen zur Erleichterung der visuellen Erkennung von Perfusionsdefekten. Pro Pixel wird der Signalintensitätswert in einer bestimmten Farbe kodiert. Die durch solche Parametermaps vereinfachte qualitative Auswertung wird für die Auswertung großer Datenmengen vorgeschlagen, für die eine semiquantitative Auswertung zu zeitaufwendig wäre. Eine pixelbasierte semiquantitative Auswertung wäre ebenfalls sehr aufwendig, da die Anzahl der SIT-Kurven pro Patient zu groß wäre. Zudem ist es schwierig, Ruhe- und Stressbild mit einer Bewegungskorrektur tatsächlich pixelgenau einander anzupassen. Deshalb scheint bei einer semiquantitativen Auswertung die Erhebung von SIT-Kurven aus Segmenten, wie in dieser Studie beschrieben, sinnvoll [31]. Allerdings können schmale subendokardiale Perfusionsdefekte, die der segmentbasierten Auswertung entgehen, anhand der Parametermaps identifiziert werden.

Nachteile bei der Berechnung der Perfusionsparameter mit der Software MeVisCardioPerfusion[®] ergaben sich bei den Anfangsversionen durch eine hohe Automatisierung bei der Erstellung der SIT-Kurven. Manuelle Veränderungen konnten an den Kurven nicht vorgenommen werden, weshalb diese häufig nicht auswertbar waren. Aufgrund der Länge der Sequenz kommt es besonders an deren Ende häufig zu sehr starken Bewegungsartefakten. Diese können die SIT-Kurven verfälschen. Auch dieses Problem wurde vom Softwarehersteller behoben. Eine Funktion wurde hinzugefügt, mit der Start- und Endpunkt der Sequenz manuell bestimmt, einzelne Bilder der Sequenz gelöscht, der Startpunkt der Kontrastmittelanflutung im Myokard, sowie der Zeitpunkt der Max SI festgelegt werden können, falls dies durch die Software nicht automatisch geschieht. Auch die Software ARGUS[®] bietet die Möglichkeit, einzelne Kurvenparameter der SIT-Kurven manuell zu bearbeiten. Dadurch wird die Auswertung zeitaufwendiger, die Auswertung der SIT-Kurven ist aber zuverlässiger. Im Vergleich zu MeVisCardioPerfusion[®] ist die Darstellung der Ergebnisse unübersichtlich. Die SIT-Kurven werden in einem separaten Fenster geöffnet, die Ergebnisse können nur als Tabulator-getrennte txt-Dateien gespeichert werden.

Ein weiterer Vorteil der Software MeVisCardioPerfusion[®] gegenüber ARGUS[®] besteht darin, dass es das Modul Stress/Rest-Vergleich besitzt. Der MPRI wird direkt durch die

Software berechnet und muss nicht wie bei der Software ARGUS® mit einer anderen Software wie in dieser Arbeit Microsoft® Office Excel extra berechnet werden. Ein Fehler in der Berechnung des MPRI durch die Software MeVisCardioPerfusion® wurde bei der Auswertung der Probedatensätze aufgedeckt und konnte durch den Softwarehersteller behoben werden.

Insgesamt ist die Software MeVisCardioPerfusion® in ihrer Benutzerfreundlichkeit und Funktionalität der Software ARGUS® überlegen. Die erhobenen Daten und Ergebnisse werden übersichtlicher präsentiert. Mit der Möglichkeit zur Bewegungskorrektur und zur automatischen Berechnung des MPRI beinhaltet es zwei weitere Funktionen, die zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit der mit ihr ermittelten Ergebnisse beitragen.

Die Software MeVisCardioPerfusion® bietet eine stärkere Automatisierung der semiquantitativen Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Messungen als die Software ARGUS®. Von einer stärkeren Automatisierung verspricht man sich eine höhere Reliabilität und Objektivität der erhobenen Ergebnisse sowie eine Verminderung des für eine Auswertung benötigten Zeitaufwands [48]. Eine starke Automatisierung stellt jedoch hohe Anforderungen an die Qualität der Perfusions-MRT-Datensätze. Da diese jedoch trotz ständiger Weiterentwicklung der Sequenzen und der Hardware in der bildgebenden Diagnostik mittels MRT nicht immer gegeben sind [85], wurden während der Testphase dieser Studie weitere Funktionen zur Software MeVisCardioPerfusion® hinzugefügt, die auch eine manuelle Bearbeitung der Datensätze möglich machen.

4.3. Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®

Zur Überprüfung der Validität Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung der Perfusions-MRT-Datensätze mit der Software MeVisCardioPerfusion® wurden diese mit den Ergebnissen der semiquantitativen Auswertung mit der Software ARGUS® verglichen. Die Software ARGUS® der Firma Siemens Medical Solutions wurde bereits in verschiedenen Studien für die semiquantitative Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen verwendet und konnte somit als Referenzsoftware respektive

Goldstandard herangezogen werden [23, 88, 100, 127]. Die Software MeVisCardioPerfusion® wurde bisher noch nicht getestet.

Für die Ergebnisse der mit der Software MeVisCardioPerfusion® ermittelten drei Perfusionsparameter fand sich insgesamt eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Software ARGUS®, da für keinen der drei Perfusionsparameter (TTP, Max SI und Slope) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Auswertungen bestand. Die Betrachtung der einzelnen Auswertungen zeigt jedoch, dass die Schwankungsbreiten bei der Erhebung der Perfusionsparameter mit beiden Computerprogrammen sehr groß sind: Die Standardabweichung betrug bei den Auswertungen mit der Software ARGUS® für die TTP um 33% vom Mittelwert, für die Max SI um 44% vom Mittelwert und für die Slope um 55% vom Mittelwert. Die Standardabweichungen der Ergebnisse der Software MeVisCardioPerfusion® zeigten um circa 2 Prozentpunkte größere Standardabweichungen als die der Software ARGUS®: Für die Slope um 35% vom Mittelwert, für die Max SI um 45% und für die Slope um 58% vom Mittelwert.

Im Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen der Software MeVisCardioPerfusion® mit denen von ARGUS® mittels Bland-Altman-Diagrammen fanden sich sehr große Schwankungsbreiten: Die prozentuale 2-fache Standardabweichung betrug für die TTP um 45% vom Mittelwert, für die Max SI um 40% und für die Slope um 60% vom Mittelwert. Auch die Mittlere Differenz zwischen den Mittelwerten der Software ARGUS® und der Software MeVisCardioPerfusion® ist bei der Slope deutlich größer als bei TTP und Max SI. Einschränkungen des Vergleichs der Ergebnisse beider Programme, die die starken Schwankungsbreiten der Messwerte mit bedingen, können sich durch unterschiedliche Funktionsweisen der Programme ergeben:

Mit der Software MeVisCardioPerfusion® wurde an den Datensätze vor der Berechnung der semiquantitativen Perfusionsparameter eine Bewegungskorrektur durchgeführt, indem die einzelnen Bilder einer Sequenz registriert wurden und durch verschiedene Transformationen (Kap.: 2.5.1.) einander angepasst wurden. Dadurch konnten Bewegungsartefakte, die durch Bewegungen des Zwerchfells ausgelöst wurden, ausgeglichen werden. Im Idealfall lagen die anschließend eingezeichneten Begrenzungen eines Myokardsegments im Bild nach der Bewegungskorrektur stets genau auf der gleichen anatomischen Position. Mit der Software ARGUS® hingegen

war eine Bewegungskorrektur nicht möglich. Die eingezeichnete Myokardkontur wurde lediglich auf dem Bild der Sequenz verschoben, um an die anatomische Struktur angepasst zu werden. Eine Möglichkeit Rotationsbewegungen auszugleichen bestand nicht, so dass die Begrenzung eines Myokardsegments nicht immer an der gleichen anatomischen Position liegen konnte, was zu Unterschieden in den mit beiden Programmen gemessenen Signalintensitäten führen konnte.

Ein weiterer Unterschied bestand in der Art der Berechnung der Perfusionsparameter. Mit der Software ARGUS® wurde eine andere Spulen-Baseline-Korrektur durchgeführt als mit der Software MeVisCardioPerfusion®. Die Spulen-Baseline-Korrektur dient dem Ausgleich von Inhomogenitäten im Perfusions-MRT-Bild, die durch einen unterschiedlichen Abstand der einzelnen Myokardsegmente von der Empfänger-Spule bedingt sind [31, 50]. Die mit der Software ARGUS® durchgeführte Spulen-Baseline-Korrektur wurde bereits in verschiedenen anderen Studien vorgeschlagen [50, 58, 100]. Auch die von MeVisCardioPerfusion® angewandte Art der Spulen-Baseline-Korrektur wurde bereits von Fenchel et al. [31] beschrieben. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien zu ermöglichen wäre es wünschenswert, für alle Studien eine einzige Spulen-Baseline-Korrektur festzulegen. Ob eine der Korrekturen der anderen überlegen ist, wurde bisher noch nicht untersucht.

Insgesamt lassen sich die mit der Software MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® ermittelten Ergebnisse gut vergleichen. Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Auswertungen. Die Schwankungsbreiten der Ergebnisse um den Mittelwert sind vergleichbar. MeVisCardioPerfusion® bringt in Bezug auf die Genauigkeit der Ergebnisse jedoch keinen Vorteil gegenüber ARGUS®. Die zufälligen Unterschiede zwischen den Auswertungen sind mit 2-fachen-Standardabweichungen um 50% vom Mittelwert beträchtlich und am ehesten durch die zuvor beschriebenen unterschiedlichen Funktionsweisen zwischen beiden Programmen verursacht.

4.4. Intra- und Interobservervariabilität

In dieser Studie wurde eine Intra- und Interobservervariabilität zur Überprüfung der Genauigkeit der semiquantitativen Auswertung von Perfusion-MRT-Datensätzen mit zwei Computerprogrammen (MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®) durchgeführt.

Mühling et al. [88] führten eine Studie zur Überprüfung der Reliabilität und Objektivität von First Pass-Perfusions-MRT Untersuchungen durch, indem sie die Intra- und Interobservervariabilität der Ergebnisse für die maximale Signalintensität einer errechneten Modellkurve (R_{\max}) und für die maximale Steigung der Originalkurve (ΔSI_{\max}) bestimmten. Das untersuchte Kollektiv wies ein breites Spektrum an Grunderkrankungen auf. Die verwendete MRT-Sequenz und das Kontrastmittel entsprachen dem dieser Studie. In dieser Studie wurden 23 Patienten untersucht, von denen 14 neben der Messung der Ruheperfusion eine Perfusions-Messung unter Stressbedingungen erhielten. In der Studie von Mühling et al. wurden insgesamt 17 Patienten untersucht, von denen jedoch nur drei eine Messung unter Stressbedingungen erhielten. Zudem wurden in dieser Studie drei Schichten unterteilt in 16 Segmente pro Perfusionsmessung beurteilt, so dass insgesamt 592 Segmente zu Verfügung standen, Mühling et al. untersuchten 136 Segmente. Zur statistischen Auswertung der Intraobservervariabilität wurde von Mühling et al. ein Intraclass-Korrelationskoeffizient bestimmt, der sich nicht mit der in dieser Studie erhobenen 2-fachen Standardabweichung vergleichen lässt. Für die Bestimmung der Interobservervariabilität hingegen wurden wie in dieser Studie Bland-Altman-Diagramme erstellt. In der Studie von Mühling et al. ergab sich für R_{\max} eine Mittlere Differenz von -0,12 (8,22% vom Mittelwert) und eine 2-fache-Standardabweichung von 1,14 (78,08% vom Mittelwert). Für ΔSI_{\max} fand sich eine Mittlere Differenz von -0,7 (3,26% vom Mittelwert) und eine 2-fache Standardabweichung von 7,6 (35,43% vom Mittelwert). Der von Mühling et al. ermittelte Perfusionsparameter R_{\max} entspricht keinem der in der vorliegenden Studie ermittelten Parameter. ΔSI_{\max} entspricht in etwa der in dieser Arbeit ermittelten Slope. Die Ergebnisse der Mittleren Differenz und der 2-fachen Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert erbringen in der vorliegenden Studie für beide Computerprogramme vergleichbare Resultate wie die von Mühling et al. ermittelten Ergebnisse (siehe Tab. 5). Mit MeVisCardioPerfusion® wurde für die TTP eine mittlere Differenz von 0,23 (7% vom Mittelwert) und eine zweifache Standardabweichung von 7,75 (56% vom Mittelwert) ermittelt. Für die Max SI ergab sich eine mittlere Differenz von 0,62 (1,3% vom Mittelwert), eine zweifache

Standardabweichung von 14,25 (31% vom Mittelwert) und für die Slope eine mittlere Differenz von 0,01 und eine zweifache Standardabweichung von 1,99 (0,25% bzw. 48% vom Mittelwert). Mit ARGUS® wurde für die TTP eine mittlere Differenz von 0,57 und eine zweifache Standardabweichung von 8,65 (4% bzw. 72% vom Mittelwert) ermittelt, für die Max SI eine mittlere Differenz von 1,7 und eine zweifache Standardabweichung von 22,63 (3% bzw. 47% vom Mittelwert), für die Slope eine mittlere Differenz von 0,28 und eine zweifache Standardabweichung von 3,22 (5% bzw. 63% vom Mittelwert). Insbesondere für den Perfusionsparameter Max SI ergaben sich in dieser Studie etwas kleinere Interobservervariabilitäten als in der Studie von Mühling et al.

Auch Elkington et al. [27] führten eine Studie zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Perfusions-MRT-Messungen (SR-Turbo-Flash-Sequenz) durch. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden die Perfusions-MRT-Datensätze nicht nur zweimal ausgewertet, sondern die gesamte Perfusions-MRT-Messung wurde pro Patient zweimal durchgeführt, so dass eine Interstudy-Variabilität ermittelt wurde. Der MPRI wurde jeweils in einer Schicht pro Datensatz bestimmt. Die Reproduzierbarkeit von den zwei Messungen wurde mittels des Variationskoeffizienten bestimmt, welcher die zweifache Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert wiedergibt, und betrug für den MPRI 41% vom Mittelwert. Auch die Arbeit von Elkington et al. lässt sich nur bedingt mit der vorliegenden Studie vergleichen, da der für die Darstellung der Intraobservervariabilität verwendete Perfusionsparameter ein anderer war. Der für den MPRI ermittelte Variationskoeffizient war jedoch vergleichbar mit den in dieser Studie für die Perfusionsparameter TTP, Slope und Max SI ermittelten zweifachen Standardabweichungen in Prozent vom Mittelwert (siehe Tab. 5).

Die in dieser Studie ermittelten Intra- und Interobservervariabilitäten sind mit den in der Literatur beschriebenen Variabilitäten vergleichbar. Die kleinsten Observervariabilitäten ergaben sich in dieser Studie für die Max SI. Die Intraobservervariabilitäten waren etwas kleiner als die Interobservervariabilitäten, was auf unterschiedliche Einzeichnungsmethoden durch verschiedene Observer zu erklären ist. Ausreißer-Werte, die zu einer Vergrößerung der Variabilitäten führen, entstehen durch Einbeziehen von Pixeln aus dem Ventrikellumen oder durch Überstrahlungsartefakte, was beim Einzeichnen der Konturen vermieden werden muss. Die mit der Software MeVisCardioPerfusion® ermittelten Ergebnisse für die drei Parameter TTP, Max SI und

Slope wiesen sowohl bei den Messungen unter Ruhebedingungen als auch bei den Messungen unter Stressbedingungen kleinere Intra- und Interobservervariabilitäten auf als ARGUS®. Sie waren etwas besser reproduzierbar und objektiver als die mit der Software ARGUS® ermittelten Ergebnisse. Dies kann zum einen auf die mit MeVisCardioPerfusion® durchgeführte Bewegungskorrektur zurückzuführen sein, zum anderen auf die von MeVisCardioPerfusion® durchgeführte Kurvenglättung. Dieser Kurvenglättungs-Algorithmus führt dazu, dass Ausreißerwerte, die durch ungenaues Einzeichnen entstanden sind, abgeschwächt werden.

4.5. Myokardialer Perfusionsreserveindex

In dieser Studie wurden Sensitivität und Spezifität für den myokardialen Perfusionsreserveindex mit beiden Computerprogrammen bestimmt. Als Goldstandard galt die Koronarangiographie. Der MPRI der Slope stellte sich in verschiedenen Studien als genauester Perfusionsparameter zur Detektion von Koronarstenosen heraus [1, 53]. Myokardsegmente mit einem MPRI-Wert über 1,5 wurden gemäß der von Al Saadi et al. [2] gefundenen Ergebnisse als gesund definiert.

Al Saadi et al. ermittelten in einer Studie [2] den MPRI aus 42 gesunden Myokardsegmenten, die nicht von stenotischen Koronararterien versorgt waren und aus 60 kranken Segmenten, die von Koronararterien mit einer Lumeneinengung größer 75% versorgt wurden. Für den aus den 60 kranken Myokardsegmenten ermittelten MPRI fanden Al Saadi et al. einen Mittelwert von $1,16 \pm 0,29$ 2SD. Bei einem Grenzwert von 1,5 wurden 54 der 60 Segmente als richtig positiv erkannt, 6 als falsch negativ, was einer Sensitivität von 90% entspricht. In der vorliegenden Studie wurde in den 65 kranken Segmenten mit der Software MeVisCardioPerfusion® ein Mittelwert für den MPRI von $1,22 \pm 0,66$ 2SD und mit der Software ARGUS® von $1,00 \pm 0,89$ 2SD ermittelt. Mit MeVisCardioPerfusion® wurden 59 der 65 Segmente als richtig krank erkannt, mit ARGUS® 58, was Sensitivitäten von 90,77% bzw. 89,23 % entspricht. Mit MeVisCardioPerfusion® wurde in der vorliegenden Studie eine minimal bessere diagnostische Sensitivität erzielt als in der Studie von Al Saadi et al., mit ARGUS® eine minimal schlechtere.

Für den aus gesunden Myokardsegmenten ermittelten MPRI fanden Al Saadi et al. in ihrer Studie einen Mittelwert von $2,17 \pm 0,62$ 2SD. Der in dieser Studie erhobene

Mittelwert für den MPRI aus den 159 gesunden Myokardsegmenten war mit der Software MeVisCardioPerfusion® $1,86 \pm 0,83$ 2SD und mit der Software ARGUS® $1,71 \pm 0,97$ 2SD. In den 42 untersuchten Myokardsegmenten, die nicht von einer stenosierten Koronararterie versorgt waren, erkannten Al Saadi et al. bei einem MPRI-Grenzwert von 1,535 als richtig gesund, was einer Spezifität von 83% entspricht. Mit der Software MeVisCardioPerfusion® wurden in dieser Studie 141 der 159 untersuchten Myokardsegmente als richtig gesund erkannt. Die Spezifität war somit im Vergleich mit 88,68% etwas höher als die von Al Saadi et al. Mit der Software ARGUS® hingegen wurden 111 der 159 Myokardsegmente als richtig gesund erkannt, was eine kleinere Spezifität von 69,81% erbrachte.

Al Saadi et al. geben in Ihrer Studie nicht an, welche Software zur Ermittlung des MPRI verwendet wurde und welche Kontrastmitteldosierung verwendet wurde. Zudem wurde das Kontrastmittel nicht peripher in eine Kubitalvene, sondern über einen zentralen Venenkatheter injiziert. Als Vasodilatator wurde nicht wie in dieser Studie Adenosin sondern Dipyridamol verwendet, welches eine geringere vasodilatatorische Potenz als Adenosin besitzt [57].

Ursachen für positive Perfusions-MRT-Befunde bei normalem Koronarangiographiebefund können auch Mikroangiopathien sein. Mittels Myokardszintigraphien konnten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine KHK myokardiale Perfusionsdefekte trotz normalem Koronarangiographiebefund detektiert werden [79, 118]. Kawecka-Jaszcz et al. [66] konnten in einer Studie auch mit der myokardialen Perfusion-MRT bei Patienten mit arterieller Hypertonie mit normalem Koronarangiographie-Befund Perfusionsdefekte nachweisen. Auch beim metabolischen Syndrom kommt es ohne Nachweis von Koronararterienstenosen zu pektanginösen Beschwerden und zu subendokardialen Perfusionsdefekten, die im First Pass Perfusions-MRT nachgewiesen werden können [51, 92, 127].

In einer weiteren Studie aus 2001 [1] ermittelten Al Saadi et al. aus 30 Myokardsegmenten, die nicht von einer stenosierten Koronararterie versorgt waren, einen Mittelwert von $2,38 \pm 0,45$ 2SD. Auch dieser Mittelwert für den MPRI ist größer als die in der vorliegenden Studie ermittelten Mittelwerte. Unterschiede zwischen den Studien bestanden darin, dass von Al Saadi et al. Dipyridamol als Vasodilatator eingesetzt wurde. Die Kontrastmittelkonzentration von Magnevist® war mit 0,025

mMol/kg Körpergewicht kleiner als in dieser Studie. Es wurde nur eine Schicht pro Datensatz beurteilt, was theoretisch in einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis einhergeht.

Krittayaphong et al. [74] ermittelten in einer Studie eine diagnostische Sensitivität und Spezifität des MPRI zur Erkennung einer KHK von 89,5% und 78,6%. Im Unterschied zur vorliegenden Studie, wurden bereits Stenosen ab einer Lumeneinengung von 50% berücksichtigt und der Grenzwert des MPRI wurde auf 1,2 festgelegt.

In dieser Studie besteht ein deutlicher Unterschied in der Spezifität für die Erkennung einer KHK mittels semiquantitativer Auswertung von Perfusions-MRT zu Gunsten der Software MeVisCardioPerfusion®. Dies ist insbesondere durch die vor der Datenanalyse durchgeführte Bewegungskorrektur zu erklären. Diese ermöglicht eine genauere Überlagerung der Bilder einer Serie mit einem geringeren Risiko einer Fehlregistrierung. Zudem kann der Kurvenglättungsalgorithmus Ausreißerwerte kompensieren. Das einfachere Handling der Software und die Tatsache, dass die eingezeichneten Myokardkonturen nicht mehr wie bei ARGUS® in unterschiedlichen Bildern der Sequenz manuell verändert und angepasst werden müssen, bewirken offensichtlich eine größere Genauigkeit der Ergebnisse.

Die Koronarangiographie als Referenzmethode für die myokardiale Perfusions-MRT zu verwenden wird widersprüchlich diskutiert, da sie lediglich die Koronarmorphologie darstellt und nicht die tatsächliche Auswirkung der Koronarstenose auf die Myokardperfusion. Tron et al. [1, 117] konnten in einer Studie keine signifikante Korrelation von Lumeneinengung und den Resultaten einer Stress-Perfusions-Bildgebung nachweisen. Auch Bache et al. [6] konnten zeigen, dass die Auswirkung von Koronarstenosen auf die Myokardperfusion unter Stressbedingungen nicht immer eine Minderperfusion zur Folge hat. In anderen Studien hingegen konnte nachgewiesen werden, dass der Stenosegrad gut mit der koronaren Flussreserve korreliert, welche wiederum gut mit der Perfusionsreserve korreliert [22, 39, 128]. Daher scheint eine Verwendung der Koronarangiographie als Vergleichsmethode gerechtfertigt.

4.6. Spuleneinfluss

Durch Inhomogenität, die durch unterschiedliche Entfernung der einzelnen Segmente zur Oberflächenspule entstehen, besaßen die ohne Korrektur berechneten Signalintensitäts-Zeit-Kurven unterschiedliche Baseline-Signalintensitätswerte [31, 50, 58]. Es konnte gezeigt werden, dass die spulernen Segmente (also die Segmente 3-6 im posterioren Myokardbereich) eine kleinere Signalintensität aufwiesen als die spulennahen Segmente.

Um diese Inhomogenität zu korrigieren, erfolgte mit der Software ARGUS® eine Normierung der Signalintensitätswerte mittels einer Spulen-Baseline-Korrektur. Mit der Software MeVisCardioPerfusion® wurde lediglich der Signalintensitätswert der Baseline von den Signalintensitätszeitkurven-Werten subtrahiert, ohne danach durch diesen Werte zu dividieren. Dies wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Auswertungen mit beiden Computerprogrammen durchgeführt. Denn auch MeVisCardioPerfusion® besitzt weitere Möglichkeiten zur Inhomogenitätskorrektur (Kap. 2.5.1), die auch in verschiedenen anderen Studien verwendet wurden [31, 58, 72]. Der Unterschied zur mit der Software ARGUS® verwendeten Korrektur besteht darin, dass die Differenz aus Signalintensitätszeitkurvenwert und Baseline-Signalintensitätswert nicht durch den Quotient von zum Segment zugehörigen Baseline-Signalintensitätswert und dem Mittelwert der Baseline-Signalintensitätswerte aller Segmente einer Schicht dividiert wird, sondern nur durch den Baseline-Signalintensitätswert-Wert des zugehörigen Segments. Dieser ist meist deutlich größer als 1. Hingegen ergibt der Quotient aus einem baseline-Wert und dem Baseline-Mittelwert aller Segmente einer Schicht einen Wert, der um 1 liegt.

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Studien wäre es also wünschenswert, die Spulen-Baseline-Korrektur von Perfusions-MRT-Datensätzen einheitlich durchzuführen. Auf die Ergebnisse der MPRI aus MeVisCardioPerfusion® sollten die Inhomogenitäten jedoch keinen Einfluss haben, weil sich der MPRI aus dem Verhältnis von Slope-Wert unter Stressbedingungen und unter Ruhebedingungen errechnet und weil jedes Myokardsegment unter Ruhe- und Stressbedingungen dieselbe Entfernung zur Oberflächenspule besitzt, welche die Ursache für die Inhomogenitäten ist.

4.7. Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war es, eine neue Computersoftware für die semiquantitative Auswertung von Perfusions-MRT-Datensätzen zu testen und für die Anwendung im klinischen Alltag zu implementieren. Die neue Software soll die semiquantitative Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen vereinfachen, den benötigten Zeitaufwand verringern und zudem valide, gut reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefern.

Die in dieser Studie getestete Software MeVisCardioPerfusion® der Firma MeVis-Research (Bremen) zur semiquantitativen Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen ermöglicht eine Vereinfachung und Verkürzung des Arbeitsaufwands im klinischen Alltag. Im Vergleich zur herkömmlichen Software ARGUS® der Firma Siemens Medical Solutions bestanden Unterschiede zwischen den ermittelten Ergebnissen, jedoch keine statistisch signifikanten, sondern zufällige. Die Intra- und Interobservervariabilität der Werte aus MeVisCardioPerfusion® war niedriger als bei ARGUS. Auch die ermittelte Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit durch die semiquantitative Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT war mit der Software MeVisCardioPerfusion® größer als mit der Software ARGUS®. Nachteile ergaben sich durch eine im Vergleich stärkere Automatisierung des Auswertealgorithmus, die eine Auswertung von Datensätzen mit niedriger Bildqualität erschwerte oder gar unmöglich machte. Zur Behebung dieses Problems wurden manuelle Auswerte-Module zur Software hinzugefügt. Die Benutzung dieser führte wiederum zu einer Verlängerung der Auswertezeiten bei jedoch kleinerer Ausschlusszahl von Bilddatensätzen mit niedriger Qualität. Trotz teilweise unterschiedlicher Auswertefunktionen beider Computerprogramme bei Bewegungskorrektur und Spulen-Baseline-Korrektur konnten vergleichbare jedoch keine identische Ergebnisse erzielt werden. Durch beide Computerprogramme wurden die Ergebnisse beeinflusst, insbesondere durch ein hohes Ausmaß an Automatisierung der Auswertungen.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die neue Computersoftware MeVisCardioPerfusion® für die semiquantitative Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen zu testen und für ihre Anwendung im klinischen Alltag zu implementieren. Die myokardiale Perfusions-MRT stellt sich in den letzten Jahren als ein vielversprechendes nicht invasives Verfahren zur Detektion einer koronaren Herzkrankheit dar. Sie zeigt eine rasch fortschreitende Entwicklung und erhält zunehmend Einzug in die klinische Routine. Die neue Software soll die Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen vereinfachen, den benötigten Zeitaufwand verringern und zudem valide, gut reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefern.

Bei 37 Patienten wurde an einem 1,5 Tesla-Magnetresonanztomographen mit einer EKG-getriggerten T1-gewichteten SR-Turbo-FLASH-Sequenz die myokardiale Perfusion anhand der Verfolgung des ersten Durchlaufs eines intravenös injizierten Kontrastmittelbolus durch das Myokard dargestellt. Dies erfolgte einmal mit und einmal ohne Induktion einer Koronardilatation durch die Applikation von Adenosin. Zunächst wurden 5 Probedatensätze mit der Software MeVisCardioPerfusion® ausgewertet. Hierbei aufgetretene Probleme im Arbeitsablauf wie Programmabstürze, Fehlberechnungen von Perfusionsparametern und eine unzureichende Bewegungskorrektur wurden registriert und durch den Softwarehersteller gelöst. Anschließend wurden die Datensätze von 24 der 37 Patienten mit MeVisCardioPerfusion® und der Standardsoftware ARGUS® jeweils durch zwei Observer ausgewertet. Hierzu wurden Signalintensitätszeitkurven aus den Bilddaten ermittelt, anhand derer die Perfusionsparameter Time to Peak, maximale Signalintensität und Slope berechnet wurden. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des myokardialen Perfusionsreserve Index (MPRI). Durch die Festlegung eines MPRI-Grenzwerts von 1,5 wurde zwischen minderperfundiertem und regelrecht perfundiertem Myokard unterschieden. Die mit der Software MeVisCardioPerfusion® erhobenen Ergebnisse wurden auf ihre Validität, Reliabilität, Objektivität sowie diagnostische Sensitivität und Spezifität überprüft. Die Überprüfung der Validität erfolgte durch den Vergleich der mit beiden Programmen ermittelten Ergebnisse. Reliabilität und Objektivität der Ergebnisse wurden durch die Erhebung einer Intra- und Interobservervariabilität gemessen. Die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität

erfolgte durch den Vergleich der Ergebnisse des MPRI mit den Koronarangiographie-Befunden.

Der Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS® zeigte, dass mit MeVisCardioPerfusion® valide Ergebnisse erhoben wurden: Für keinen der ermittelten Perfusionsparameter ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Programmen. Die Schwankungsbreiten der erhobenen Daten waren mit beiden Programmen vergleichbar hoch. Die Intra- und Interobservervariabilitäten waren bei der Software MeVisCardioPerfusion® geringer als bei ARGUS®. Auch bei der diagnostischen Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer KHK war die Software MeVisCardioPerfusion® der Software ARGUS® überlegen (Sensitivität 90,77% und 89,23%, Spezifität 88,68% und 69,81%). Durch die Auswertung von 5 Probedatensätzen zu Beginn dieser Studie wurden Probleme im Arbeitsablauf aufgedeckt und behoben. Hierzu gehörten Programmabstürze, fehlerhafte Perfusionsparameterberechnungen und eine unzureichende automatische Bewegungskorrektur, welche dazu führte, dass Datensätze mit niedriger Bildqualität nicht auswertbar waren. Die vorgeschlagenen zusätzlichen Programmfunktionen, die zur Vermeidung des Ausschlusses solcher Bilddatensätze führten, wurden von MeVis-Research berücksichtigt und in die Software integriert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass MeVisCardioPerfusion® valide, gut reproduzierbare und objektive Ergebnisse liefert und zudem die Auswertung von myokardialen Perfusions-MRT-Datensätzen vereinfacht und den benötigten Zeitaufwand verringert. Durch zusätzliche Programmfunktionen wie der automatischen Bewegungskorrektur, der Berechnung des MPRI sowie der pixelbasierten Auswertung mit der Möglichkeit einer Erstellung von Parametermaps ist MeVisCardioPerfusion® gegenüber der Software ARGUS® von Vorteil.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Saadi, N., et al., Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography. *Z Kardiol*, 2001. 90(11): p. 824-34.
2. Al-Saadi, N., et al., Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2000. 101(12): p. 1379-83.
3. Alfakih, K., et al., Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*, 2003. 17(3): p. 323-9.
4. Atkinson, D.J., et al., First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology*, 1990. 174(3 Pt 1): p. 757-62.
5. Austin, R.E., Jr., et al., Profound spatial heterogeneity of coronary reserve. Discordance between patterns of resting and maximal myocardial blood flow. *Circ Res*, 1990. 67(2): p. 319-31.
6. Bache, R.J., et al., Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. *Am J Physiol*, 1983. 245(1): p. H131-8.
7. Baer, F.M., et al., Gradient-echo magnetic resonance imaging during incremental dobutamine infusion for the localization of coronary artery stenoses. *Eur Heart J*, 1994. 15(2): p. 218-25.
8. Bansal, R., Integrated Image Registration for Cardiac MR Perfusion Data. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, 2002. Volume 2488/2002: p. 659-666.
9. Barkhausen, J., et al., MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology*, 2001. 219(1): p. 264-9.
10. Bayerische, Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung. Jahresauswertung 2008, Modul 21/3: Koronarangiographie/PCI, MACCE/In-Hospital-Letalität/Patienten mit Erst-Standard-PCI, [Online im Internet], URL: http://www.baq-bayern.de/downloads/files/2008_213_gesamt_online.pdf. [Stand 28.02.2010, 18:20h].
11. Bland, J.M., et al., Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-10.

12. Bloch, F., Nuclear Induction. *Physical Review*, 1946. 70(7+8): p. 460-474.
13. Burstein, D., et al., Factors in myocardial "perfusion" imaging with ultrafast MRI and Gd-DTPA administration. *Magn Reson Med*, 1991. 20(2): p. 299-305.
14. Canet, E., et al., Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging*, 1995. 5(4): p. 411-5.
15. Cerqueira, M.D., et al., Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 2002. 105(4): p. 539-42.
16. Cheitlin, M.D., et al., ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*, 1997. 95(6): p. 1686-744.
17. Chilian, W.M., Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circ Res*, 1991. 69(3): p. 561-70.
18. Christian, T.F., et al., Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method. *J Magn Reson Imaging*, 2008. 27(6): p. 1271-7.
19. Christian, T.F., et al., Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology*, 2004. 232(3): p. 677-84.
20. Crnac, J., et al., Assessment of myocardial perfusion by magnetic resonance imaging. *Herz*, 1997. 22(1): p. 16-28.
21. Cullen, J.H., et al., A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1999. 33(5): p. 1386-94.
22. Di Carli, M., et al., Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1995. 91(7): p. 1944-51.
23. Doesch, C., et al., Adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of ischemic heart disease. *Clin Res Cardiol*, 2008. 97(12): p. 905-12.

24. Duber, C., et al., Morphology of the coronary arteries after combined thrombolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1986. 58(9): p. 698-703.
25. Duncker, D.J., et al., Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*, 2008. 88(3): p. 1009-86.
26. Eggeling, T., et al., Effect of a pressure dressing on angiologic complications after diagnostic coronary angiography. *Z Kardiol*, 1994. 83(9): p. 623-5.
27. Elkington, A.G., et al., Interstudy reproducibility of quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2005. 7(5): p. 815-22.
28. Ernst, R.R., Nobel Lecture. Nuclear magnetic resonance Fourier transform spectroscopy. *Biosci Rep*, 1992. 12(3): p. 143-87.
29. Feigl, E.O., Coronary physiology. *Physiol Rev*, 1983. 63(1): p. 1-205.
30. Fenchel, M., et al., Detection of regional myocardial perfusion deficit using rest and stress perfusion MRI: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 185(3): p. 627-35.
31. Fenchel, M., et al., Semiquantitative assessment of myocardial perfusion using magnetic resonance imaging: evaluation of appropriate thresholds and segmentation models. *Invest Radiol*, 2004. 39(9): p. 572-81.
32. Fox, K., et al., Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006. 27(11): p. 1341-81.
33. Freilich, A., et al., Adenosine and its cardiovascular effects. *Am Heart J*, 1992. 123(5): p. 1324-8.
34. Fritz-Hansen, T., et al., Capillary transfer constant of Gd-DTPA in the myocardium at rest and during vasodilation assessed by MRI. *Magn Reson Med*, 1998. 40(6): p. 922-9.
35. Gatehouse, P.D., et al., Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging*, 2004. 20(1): p. 39-45.
36. Gerber, B.L., et al., Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008. 10(1): p. 18.

37. Giang, T.H., et al., Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J*, 2004. 25(18): p. 1657-65.
38. Gibbons, R.J., et al., ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*, 1999. 99(21): p. 2829-48.
39. Goldstein, R.A., et al., Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *J Clin Invest*, 1987. 79(5): p. 1473-8.
40. Goto, M., et al., Cardiac contraction affects deep myocardial vessels predominantly. *Am J Physiol*, 1991. 261(5 Pt 2): p. H1417-29.
41. Gould, K.L., et al., Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 1974. 34(1): p. 48-55.
42. Grothues, F., et al., Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 2002. 90(1): p. 29-34.
43. Gutierrez-Chico, J.L., et al., Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *Am J Cardiol*, 2005. 95(6): p. 809-13.
44. Haacke, E.M., et al., Fast MR imaging: techniques and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*, 1990. 155(5): p. 951-64.
45. Haase, A., et al., Inversion recovery snapshot FLASH MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 1989. 13(6): p. 1036-40.
46. Hahn, D., et al., MR tomography of the heart. *Radiologe*, 2000. 40(10): p. 888-96.
47. Hendel, R.C., et al., Diagnostic utility of tomographic myocardial perfusion imaging with technetium 99m furifosmin (Q12) compared with thallium 201: results of a phase III multicenter trial. *J Nucl Cardiol*, 1996. 3(4): p. 291-300.
48. Hennemuth, A., et al., A comprehensive approach to the analysis of contrast enhanced cardiac MR images. *IEEE Trans Med Imaging*, 2008. 27(11): p. 1592-610.

49. Herold, Innere Medizin. 2007. p. 207-209.
50. Hoffmann, M.H., et al., Multislice MR first-pass myocardial perfusion imaging: impact of the receiver coil array. J Magn Reson Imaging, 2005. 21(3): p. 310-6.
51. Holdright, D.R., et al., Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. Br Heart J, 1993. 70(6): p. 513-9.
52. Hsu, L.Y., et al., Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. J Magn Reson Imaging, 2006. 23(3): p. 315-22.
53. Huber, A., et al., Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial perfusion: value of various semiquantitative perfusion parameters. Radiologe, 2007. 47(4): p. 319-24.
54. Innocenti, F., et al., Prognostic value of exercise stress test and dobutamine stress echo in patients with known coronary artery disease. Echocardiography, 2009. 26(1): p. 1-9.
55. Ishida, M., et al., Absolute blood contrast concentration and blood signal saturation on myocardial perfusion MRI: estimation from CT data. J Magn Reson Imaging, 2009. 29(1): p. 205-10.
56. Ishida, N., et al., Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. Radiology, 2003. 229(1): p. 209-16.
57. Iskandrian, A.S., et al., Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol, 1994. 1(1): p. 94-111.
58. Jerosch-Herold, M., et al., Analysis of myocardial perfusion MRI. J Magn Reson Imaging, 2004. 19(6): p. 758-70.
59. Jerosch-Herold, M., et al., MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow. Int J Card Imaging, 1997. 13(3): p. 205-18.
60. Jerosch-Herold, M., et al., Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. Med Phys, 1998. 25(1): p. 73-84.
61. Johnston, D.L., et al., Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. Mayo Clin Proc, 1995. 70(4): p. 331-6.

62. Kalsner, S., Adenosine and dipyridamole actions and interactions on isolated coronary artery strips of cattle. *Br J Pharmacol*, 1975. 55(3): p. 439-45.
63. Karow, T., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vol. 15. 2007. p. 221-222.
64. Katritsis, D.G., et al., Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005. 111(22): p. 2906-12.
65. Katzberg, R.W., Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology*, 1997. 204(2): p. 297-312.
66. Kawecka-Jaszcz, K., et al., Myocardial perfusion in hypertensive patients with normal coronary angiograms. *J Hypertens*, 2008. 26(8): p. 1686-94.
67. Keeley, E.C., et al., Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 13-20.
68. Keijer, J.T., et al., Magnetic resonance imaging of myocardial perfusion in single-vessel coronary artery disease: implications for transmural assessment of myocardial perfusion. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2000. 2(3): p. 189-200.
69. Kelle, S., et al., Cardiovascular MRT--replacement of diagnostic invasive coronary angiography? *Internist (Berl)*, 2006. 47(1): p. 18-27.
70. Klocke, F.J., Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis*, 1976. 19(2): p. 117-66.
71. Klocke, F.J., et al., ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*, 2003. 108(11): p. 1404-18.
72. Kostler, H., et al., Correction for partial volume errors in MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med*, 2004. 51(4): p. 848-52.
73. Kramer, U., et al., Variability in the MR tomographic determination of myocardial function and perfusion parameters in health subjects. *Rofo*, 2000. 172(7): p. 609-14.
74. Krittayaphong, R., et al., Myocardial perfusion cardiac magnetic resonance for the diagnosis of coronary artery disease: do we need rest images? *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009.

75. Kroll, K., et al., Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. *Am J Physiol*, 1996. 271(4 Pt 2): p. H1643-55.
76. Kurz, K., et al., Diagnosis of ischemia. *Herz*, 2004. 29(6): p. 575-81.
77. Lauterbur, P.C., Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(244): p. 3-6.
78. Lee, V.S., et al., Cardiac function: MR evaluation in one breath hold with real-time true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*, 2002. 222(3): p. 835-42.
79. Legrand, V., et al., Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 1985. 6(6): p. 1245-53.
80. Lyne, J.C., et al., Direct comparison of myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance sequences with parallel acquisition. *J Magn Reson Imaging*, 2007. 26(6): p. 1444-51.
81. Mahrholdt, H., et al., Cardiovascular MRI for detection of myocardial viability and ischaemia. *Heart*, 2007. 93(1): p. 122-9.
82. Manning, W.J., et al., First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 18(4): p. 959-65.
83. Marwick, T.H., Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 1998. 9(7): p. 411-26.
84. Merkle, N., et al., Diagnostic performance of magnetic resonance first pass perfusion imaging is equally potent in female compared to male patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*, 2009.
85. Milles, J., et al., Fully automated motion correction in first-pass myocardial perfusion MR image sequences. *IEEE Trans Med Imaging*, 2008. 27(11): p. 1611-21.
86. Muehling, O.M., et al., Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(6): p. 1054-60.
87. Muhling, O., et al., Assessment of ischemic heart disease using magnetic resonance first-pass perfusion imaging. *Herz*, 2003. 28(2): p. 82-9.

88. Muhling, O.M., et al., Quantitative magnetic resonance first-pass perfusion analysis: inter- and intraobserver agreement. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2001. 3(3): p. 247-56.
89. Namasivayam, S., et al., Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. *Emerg Radiol*, 2006. 12(5): p. 210-5.
90. Nesto, R.W., et al., The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*, 1987. 59(7): p. 23C-30C.
91. Nixdorff, U., et al., Klinischer Stellenwert der Stressechokardiographie, in *Deutsche Ärzteblatt*. 1997.
92. Panting, J.R., et al., Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*, 2002. 346(25): p. 1948-53.
93. Pedersen, H., et al., Quantification of myocardial perfusion using free-breathing MRI and prospective slice tracking. *Magn Reson Med*, 2009. 61(3): p. 734-8.
94. Pennell, D.J., et al., Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*, 2004. 25(21): p. 1940-65.
95. Pennell, D.J., et al., Magnetic resonance imaging during dobutamine stress in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1992. 70(1): p. 34-40.
96. Penzkofer, H., et al., Qualitative and quantitative determination of regional myocardial perfusion with magnetic resonance tomography. *Radiologe*, 1997. 37(5): p. 372-7.
97. Pluim, J.P., et al., Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Trans Med Imaging*, 2003. 22(8): p. 986-1004.
98. Popma, J.J., et al., Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation*, 1993. 88(4 Pt 1): p. 1569-78.
99. Purcell, E.M., Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, 1946. 69: p. 37-38.
100. Rieber, J., et al., Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 2006. 27(12): p. 1465-71.
101. Rivas, F., et al., Relationship between blood flow to ischemic regions and extent of myocardial infarction. Serial measurement of blood flow to ischemic regions in dogs. *Circ Res*, 1976. 38(5): p. 439-47.

102. Sakuma, H., et al., Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *Am J Roentgenol*, 2005. 185(1): p. 95-102.
103. Sandstede, J., et al., Primary diagnosis of coronary artery disease by MRI and CT. *Rofo*, 2003. 175(4): p. 477-83.
104. Sandstede, J.J., et al., Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *Am J Roentgenol*, 2000. 174(6): p. 1737-40.
105. Schaefer, S., et al., Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium-enhanced snapshot MR imaging in humans. Work in progress. *Radiology*, 1992. 185(3): p. 795-801.
106. Schinkel, A.F., et al., Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*, 2003. 24(9): p. 789-800.
107. Schmitt, M., et al., Quantification of resting myocardial blood flow in a pig model of acute ischemia based on first-pass MRI. *Magn Reson Med*, 2005. 53(5): p. 1223-7.
108. Schmitt, M., et al., Evaluation of myocardial perfusion reserve in patients with CAD using contrast-enhanced MRI: a comparison between semiquantitative and quantitative methods. *Rofo*, 2002. 174(2): p. 187-95.
109. Schreiber, W.G., et al., Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging*, 2002. 16(6): p. 641-52.
110. Schwitter, J., et al., Normal myocardial perfusion assessed with multishot echo-planar imaging. *Magn Reson Med*, 1997. 37(1): p. 140-7.
111. Schwitter, J., et al., Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*, 2001. 103(18): p. 2230-5.
112. Seeger, A., et al., MR stress perfusion for the detection of flow-limiting stenoses in symptomatic patients with known coronary artery disease and history of stent implantation. *Rofo*, 2007. 179(10): p. 1068-73.
113. Seldinger, S.I., Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*, 1953. 39(5): p. 368-76.

114. Sensky, P.R., et al., Magnetic resonance perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a qualitative approach. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2002. 18(5): p. 373-83; discussion 385-6.
115. Statistisches, Bundesamt Deutschland, Todesursachenstatistik 2007.
[Online im Internet] URL: <https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022599>.
[Stand, 28.02.2010, 18:45h].
116. Taylor, A.J., et al., Elective percutaneous coronary intervention immediately impairs resting microvascular perfusion assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J*, 2006. 151(4): p. 891 e1-7.
117. Tron, C., et al., Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J*, 1995. 130(4): p. 723-33.
118. Tweddel, A.C., et al., Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J*, 1992. 68(1): p. 48-50.
119. Uren, N.G., et al., Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994. 330(25): p. 1782-8.
120. van Assen, H.C., et al., SPASM: a 3D-ASM for segmentation of sparse and arbitrarily oriented cardiac MRI data. *Med Image Anal*, 2006. 10(2): p. 286-303.
121. van Rugge, F.P., et al., Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation*, 1994. 90(1): p. 127-38.
122. Verani, M.S., Pharmacological stress with adenosine for myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med*, 1991. 21(3): p. 266-72.
123. Wackers, F.J., Artifacts in planar and SPECT myocardial perfusion imaging. *Am J Card Imaging*, 1992. 6(1): p. 42-57; discussion 58.
124. Wang, Y., et al., Myocardial first pass perfusion: steady-state free precession versus spoiled gradient echo and segmented echo planar imaging. *Magn Reson Med*, 2005. 54(5): p. 1123-9.
125. Weinmann, H.J., et al., Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol*, 1984. 142(3): p. 619-24.
126. Wende, S., et al., Risk of application of contrast medium in computed tomography. *Radiologe*, 1981. 21(6): p. 268-73.

127. Wilke, N., et al., Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology*, 1997. 204(2): p. 373-84.
128. Wilson, R.F., et al., Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*, 1987. 75(4): p. 723-32.
129. Wolff, S.D., et al., Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation*, 2004. 110(6): p. 732-7.
130. Yilmaz, A., et al., Cardiac imaging in suspected coronary artery disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2008. 133(13): p. 644-9.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Studiendesign	6
Abb. 2:	Bilder einer myokardialen Perfusions-MRT-Sequenz	10
Abb. 3:	Signalintensitätszeitkurve	11
Abb. 4:	17-Segment-Modell des linken Ventrikels	12
Abb. 5:	Versorgungsgebiete der Koronararterien am linken Ventrikelmyokard	13
Abb. 6:	Cropping, Arbeitsschritt der Software MeVisCardioPerfusion® zur Verkleinerung des Datensatzes	14
Abb. 7:	Manuelle Bewegungskorrektur	16
Abb. 8:	Myokardmarkierung	17
Abb. 9:	Manuelle Bearbeitung der SIT-Vorschaukurven	19
Abb. 10:	Ergebnisdarstellung durch MeVisCardioPerfusion®	19
Abb. 11:	Markierung der ROI im Bloodpool des linken Ventrikels	20
Abb. 12:	Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® (TTP)	38
Abb. 13:	Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® (Max SI)	39

Abb. 14: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der Software MeVisCardioPerfusion® mit der Software ARGUS® (Slope)	40
Abb. 15: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software ARGUS® anhand der TTP	44
Abb. 16: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software ARGUS® anhand der Max SI	46
Abb. 17: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software ARGUS® anhand der Slope	47
Abb. 18: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software MeVisCardioPerfusion® anhand der TTP	49
Abb. 19: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software MeVisCardioPerfusion® anhand der Max SI	50
Abb. 20: Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung der Intra- und Interobservervariabilität der Software MeVisCardioPerfusion® anhand der Slope	51
Abb. 21: Unterschiede des Spuleneinfluss auf die Ergebnisse der beiden Programme	56
Abb. 22: Parametermap der Software MeVisCardioPerfusion®	57
Abb. 23: Ischämiekaskade des Herzens	59

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Testung und Verbesserung der Software MeVisCardioPerfusion®	33
Tab. 2:	Zusätzlich implementierte Softwarefunktionen als Ergebnis der Beta-Testung von MeVisCardioPerfusion®	34
Tab. 3:	Vergleich der Ergebnisse der Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	35
Tab. 4:	Vergleich der Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	36
Tab. 5:	Ergebnisse der Bland-Altman-Diagramme der Intra- und Interobservervariabilitäten beider Programme	42
Tab. 6:	Deskriptive Daten der Ergebnisse des myokardialen Perfusionsreserveindex der semiquantitativen Auswertungen mit MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	52
Tab. 7:	Diagnostische Sensitivität und Spezifität des myokardialen Perfusions-reserveindex im Vergleich mit der Koronarangiographie	53
Tab. 8:	Spuleneinfluss auf die einzelnen Segmente einer Schicht	55
Tab. 9:	Einteilung der Koronarstenosegrade	58
Tab. 10:	Vergleich der Funktionen von MeVisCardioPerfusion® und ARGUS®	75

7.3. Formelverzeichnis

Formel 1:
$$\begin{pmatrix} x_{t1} \\ y_{t1} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} \cos(\alpha) & \sin(\alpha) \\ -\sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix}}_{Rotation} \underbrace{\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ s & 1 \end{pmatrix}}_{Shearing} \underbrace{\begin{pmatrix} s_x & 0 \\ 0 & s_y \end{pmatrix}}_{Scaling} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \underbrace{\begin{pmatrix} t_x \\ t_y \end{pmatrix}}_{Translation}$$
 15

Formel 2:
$$\begin{pmatrix} x_{t2} \\ y_{t2} \end{pmatrix} = \sum_j \sum_i \begin{pmatrix} \alpha_{ij} \\ \beta_{ij} \end{pmatrix} \cdot \underbrace{B_i(x_{t1}) \cdot B_j(y_{t1})}_{CubicB-Spline-Functions}$$
 15

Formel 3: $SI_{smooth} = 1/3 \cdot (SI_{x-1} + SI_x + SI_{x+1})$ 18

Formel 4: $Slope_{MVcorr} = Slope_{segment} / Slope_{LV}$ 20

Formel 5: $MPRI_{MV} = Slope_{MVcorr(Stress)} / Slope_{MVcorr(Rest)}$ 21

Formel 6: $SI_{ARcorr} = (SI_{raw} - SI_{baseline}) \cdot (SI_{baseline-avg} / SI_{baseline})$ 22

Formel 7: $Slope_{ARcorr} = Slope_{segment} / Slope_{LV}$ 23

Formel 8: $MPRI_{AR} = Slope_{ARcorr(Stress)} / Slope_{ARcorr(Rest)}$ 23

Formel 9: $MW = 1/n \sum_{i=1}^n x_i = 1/n (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n)$ 25

Formel 10: $SD = \sqrt{(\sum (x_i - \mu)^2) / (n-1)}$ 26

Formel 11: $Sensitivität = \text{Richtig positive} / (\text{Richtig positive} + \text{Falsch negative})$ 28

Formel 12: $Spezifität = \text{Richtig negative} / (\text{Richtig negative} + \text{Falsch positive})$ 28

Formel 13: $PPV = \text{Richtig positive} / (\text{Richtig} + \text{Falsch positive})$ 28

Formel 14: $NPV = \text{Richtig negative} / (\text{Richtig} + \text{Falsch negative})$ 28

7.4. Abkürzungsverzeichnis

• 2SD	zweifache Standardabweichung
• AHA	American Heart Association
• AIF	Arterielle Input Funktion
• Ausw.	Auswertung
• DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
• DTPA	Diethylentriamin-Pentaacetat
• EKG	Elektrokardiogramm
• EPI	Echo-Planar-Imaging
• Gd	Gadolinium
• Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriamin-Pentaacetat
• H_0	Nullhypothese
• Hz	Hertz
• HZV	Herzzeitvolumen
• ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
• jpeg	Joint Photographic Experts Group
• kg	Kilogramm
• KHK	Koronare Herzkrankheit
• LAD	Left anterior descending artery
• LAO	Left anterior oblique
• LV	linkes Ventrikellumen
• Max SI	Maximale Signalintensität
• Max	Maximum
• MCM	Manuelle Bewegungskorrektur
• MD	Mean Difference
• Min	Minimum
• min	Minuten
• mm	Millimeter
• MPRI	Myokardialer-Perfusions-Reserve-Index
• MRT	Magnetresonanztomographie
• ms	Millisekunden
• MW	Mittelwert

• O ₂	Sauerstoff
• Obs.	Observer
• PET	Positronenemissionstomographie
• RAO	Right anterior oblique
• RCA	Right Coronary Artery
• RCX	Ramus Circumflexus
• ROI	Region of Interest
• SD	Standardabweichung
• sec	Sekunden
• SI	Signalintensität
• SIT-Kurve	Signalintensitäts-Zeit-Kurve
• SNR	Signal zu Rausch Verhältnis
• SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
• SR-Turbo-FLASH	Saturation-Recovery-Turbo-Fast-Low-Angle-Shot
• T	Tesla
• Tc	Technetium
• TE	Echozeit
• TI	Inversionszeit
• TI	Thallium
• TR	Repetitionszeit
• TrueFISP	True Fast Imaging with Steady State Precession
• TTP	Time to Peak
• txt	Text
• v	Version
• xls	Excel Spreadsheet

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren bzw. Privat-Dozenten in Marburg:

Aumüller, Barth, Basler, Bauer, Baum, Becker, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Dietrich, Feuser, Görg, Gress, Grimm, Griss, Gotzen, Hertel, Herzum, Hoffmann, Hoyer, Kaltenborn, Kann, Klose, Krieg, Kretschmer, Lill, Löffler, Löffler, Maisch, Mandrek, Meyer, Moll, Mutters, Mueller, Müller, Oertel, Neubauer, Renz, Remschmidt, Richter, Röhm, Rothmund, Rößer, Ruchholtz, Schäfer, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann. Wulf.

In Valparaíso: Leiva

Danksagung

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde in der Klinik für Strahlendiagnostik der Universitätskliniken Gießen und Marburg, Standort Marburg, der Philipps Universität Marburg unter der Leitung von Frau Professor Dr. M. B. Rominger angefertigt.

Frau Prof. Dr. Rominger möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung, sowie für die Möglichkeit, die Dissertationsarbeit in ihrer Abteilung durchführen zu lassen, danken. Insbesondere bei den letzten Schritten vor der Einreichung der Dissertation konnte ich mir ihrer vielfältigen Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, Anregungen und konstruktiven Kritik sicher sein.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. Jens Figiel für die hervorragende Betreuung und Hilfe sowohl bei der Einarbeitung in die praktischen Tätigkeiten und inhaltlichen Aspekte als auch während der gesamten weiteren Durchführung der Arbeit.

Vielen Dank an die Mitarbeiter von MeVis-Research GmbH, insbesondere an Frau Anja Hennemuth, die immer offen war für die Verbesserungsvorschläge an der Software und diese umsetzte, was ausschlaggebend für das Gelingen der Arbeit war.

Ich danke Herrn PD. Dr. med. Alter für die Unterstützung bei der Zuordnung von Koronararterien zu den zugehörigen Myokardsegmenten sowie für die Hilfe bei der Auswahl der Patienten.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Heverhagen für die Unterstützung und Hilfe insbesondere bei der Einarbeitung in die theoretischen Hintergründe der Arbeit.

Herzlichen Dank auch den Medizinisch Technischen Assistentinnen und Assistenten der Abteilung für die freundliche Aufnahme und stetige Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Nicht zuletzt gilt insbesondere meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinem Freund Thomas Jähn, die sich alle trotz beruflicher Belastung die Mühe gemacht haben, mich zu unterstützen und zu motivieren, sehr großer Dank.